

# **MASTEROPPGAVE I MIKROBIOLOGI FOR GRADEN MASTER OF PHARMACY**



**Har bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse innvirkning på valg av  
antibiotikaregime ved bakteriemi?  
- En studie gjort ved Universitetssykehuset i Nord- Norge**

**Av Tina Mari Bruvoll**

**Institutt for Farmasi  
Det Medisinske Fakultet  
Universitetet i Tromsø  
Våren 2008**



## Forord

Dette mastergradsprosjektet ble utført ved Institutt for Farmasi ved Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Tromsø, i samarbeid med Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Mine veiledere under prosjektet har vært Kaare M. Nielsen, professor i mikrobiologi ved Universitetet i Tromsø, og Liv Unni Naalsund, cand.pharm., dr.scient. og direktør ved Sykehusapotek Nord HF. Takk for all hjelp og alle konstruktive tilbakemeldinger under prosjektet, det var til stor nytte.

Inger Helen Kvernmo – takk for alle bidrag og tips underveis, og for at du gav meg et dytt slik at jeg kom i gang med oppgaven. Du har en stor del av æren for at oppgaven ble gjennomført!

Inger Sperstad, IT- konsulent ved Klinisk Forskningssenter UNN og Frode Skjold, førstekonsulent EDB ved Det Medisinske Fakultet – takk for uvurderlig hjelp med databasen og SPSS, jeg hadde ikke klart det uten deres hjelp.

Avdelingsleder og avdelingsoverlege Gunnar Skov Simonsen på Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern på UNN fortjener også en takk for å ha latt meg få gjennomføre prosjektet på avdelingen. Til damene på samme avdeling – takk for gode svar på alle spørsmål jeg hadde under journallesingen.

Til jentene på masterstudentkontoret – takk for alle hyggelige stunder vi har tilbrakt sammen her, all støtte, positiv energi, smågodt og all latter dere har delt - det har vært tøft, men vi klarte det!

Mamma, Pappa, Mathias og Emilie – takk for at dere har støttet meg opp i alle disse årene og spesielt under mastergradsoppgaven, kunne ikke ha gjort det uten dere!

Til resten av familien - en takk til dere også.

Min kjære John Christian – du har stått last og brast ved siden av meg i både oppturer og nedturer. Takk for all støtte og motivasjon og for at du har vært der for meg hele veien, uten deg kunne aldri dette ha vært gjennomført!

Tromsø, mai 2008

Tina Mari Bruvoll



# Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>INTRODUKSJON.....</b>	<b>11</b>
1.1	INNLEDNING.....	11
1.2	BAKGRUNN.....	13
1.3	PROBLEMSTILLING.....	17
1.4	FORMÅL OG DELMÅL.....	21
<b>2</b>	<b>MATERIALE.....</b>	<b>23</b>
2.1	UNIVERSITETSSYKEHUSET I TROMSØ.....	23
2.2	ANALYSERT MATERIALE.....	23
<b>3</b>	<b>METODE.....</b>	<b>25</b>
3.1	STUDIEDESIGN.....	25
3.2	DEFINISJONER.....	25
3.3	ICD-SYSTEMET.....	29
3.4	ATC-SYSTEMET.....	30
3.5	PRAKTISK UTFØRELSE AV STUDIEN.....	31
3.6	DATABEARBEIDELSE.....	31
3.7	VARIABLER REGISTRERT.....	32
3.8	ANONYMISERING.....	33
3.9	ETIKK.....	33
3.10	GODKJENNING OG PERSONVERN.....	34
<b>4</b>	<b>RESULTATER.....</b>	<b>35</b>
4.1	EPISODER.....	35
4.1.1	<i>Inkluderte episoder.....</i>	<i>35</i>
4.1.2	<i>Alders- og kjønnsfordeling.....</i>	<i>35</i>
4.1.3	<i>Nosokomiale episoder.....</i>	<i>36</i>
4.1.4	<i>Nyrefunksjon.....</i>	<i>37</i>
4.1.5	<i>Allergi mot antibiotika.....</i>	<i>37</i>
4.1.6	<i>Registrerte diagnosekoder.....</i>	<i>38</i>
4.1.7	<i>Utfall.....</i>	<i>40</i>
4.2	ETIOLOGI.....	42
4.2.1	<i>Etiologi ved forurensninger.....</i>	<i>42</i>
4.2.2	<i>Etiologi ved bakteriemi.....</i>	<i>42</i>
4.2.3	<i>Resistensbestemmelser.....</i>	<i>44</i>
4.3	ENDRING I ANTIBIOTIKATERAPI.....	44
4.4	MONOTERAPI I DE ULIKE REGISTRERINGSPERIODENE.....	46
4.4.1	<i>Monoterapi i registreringsperiode I.....</i>	<i>46</i>
4.4.2	<i>Monoterapi ved funn av gram negative bakterier.....</i>	<i>47</i>
4.4.3	<i>Monoterapi ved funn av gram positive bakterier.....</i>	<i>48</i>
4.5	KOMBINASJONSTERAPI I DE ULIKE REGISTRERINGSPERIODENE.....	51
4.5.1	<i>Kombinasjonsterapi i registreringsperiode I.....</i>	<i>51</i>
4.5.2	<i>Kombinasjonsterapi ved funn av gram negative bakterier.....</i>	<i>51</i>

4.5.3	<i>Kombinasjonsterapi ved funn av gram positive bakterier.....</i>	53
4.6	UNIVERSITETSSYKEHUSET I TROMSØ (2006) VERSUS UNIVERSITETSSYKEHUSET I TROMSØ (2002) OG ST. OLAVS HOSPITAL (2002).....	55
<b>5</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>59</b>
5.1	STUDIEDESIGN .....	59
5.2	STUDIEPOPULASJON .....	59
5.3	NOSOKOMIALE BAKTERIEMIER OG UTFALL .....	60
5.4	ETIOLOGI VED BAKTERIEMI.....	61
5.5	ENDRINGER I ANTIBIOTIKATERAPI .....	62
5.6	TERAPIREGIMER – RETNINGSLINJER.....	64
5.6.1	<i>Monoterapi.....</i>	65
5.6.2	<i>Kombinasjonsterapi .....</i>	66
5.7	UNIVERSITETSSYKEHUSET I TROMSØ 2006 VERSUS ST. OLAVS HOSPITAL TRONDHEIM 2002 .....	67
5.8	UNIVERSITETSSYKEHUSET I TROMSØ 2006 VERSUS UNIVERSITETSSYKEHUSET I TROMSØ 2002.....	68
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON .....</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>LITTERATUR.....</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>VEDLEGG .....</b>	<b>75</b>

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Antibiotikaresistens er i dag blitt et signifikant problem på grunn av vårt misbruk – både overforbruk, underforbruk, feilbruk, manglende compliance, inadekvat dosering og ikke minst en likegyldighet til bruk. For alvorlige infeksjonssykdommer som sepsis kan dette gi dramatiske konsekvenser, da man er avhengig av effektive terapimidler da sykdommen er forbundet med høy morbiditet og mortalitet. Selv om Norge enda er et av de landene hvor resistensproblemet er minst så er det viktig at det tas på alvor, og at terapi følger gitte retningslinjer - blant annet ved sepsis hvor en initial bredspektret empirisk terapi raskest mulig bør endres til mer smalspektret terapi for å redusere risikoen for resistensutvikling.

**Formål:** Formålet med denne studien var å undersøke om diagnostisk informasjon i form av mikrobiologisk bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse førte til endringer av bredspektret empirisk terapi ved bakteriemi. Karakterisering av endringer gjort og behandlingsregimer, og vurdere disse i forhold til gitte retningslinjer utarbeidet ved UNN i 2005 var også et mål med studien. Studien ble utført ved Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern ved UNN, og sammenlignet med tilsvarende studie utført ved UNN i 2005 og ved St. Olavs Hospital i 2003.

**Metode:** Studien er en deskriptiv observasjonsstudie basert på retrospektive data. Studiepopulasjonen var pasienter innlagt på UNN og med positive blodkulturer i 2006. Pasientjournaler og mikrobiologiske arbeidsskjemaer ble gjennomgått, og det ble registrert antibiotikabehandling og mikrobiologiske besvarelser for gitte registreringsperioder.

**Resultater:** Av 276 episoder med reell bakteriemi ble det registrert endringer i terapiregimene i 34,1 % av besvarte episoder etter mikroskopifunn, 36,2 % etter preliminær resistensbestemmelse og 12,0 % etter definitiv resistensbestemmelse. Ved mistenkt bakteriemi var monoterapi med cefalosporiner eller kombinasjonsterapi med penicilliner og aminoglykosider mest fremtredende. Etter at mikrobiologiske data forelå bestod behandlingen av episoder med gram negative bakterier i hovedsak av monoterapi med cefalosporiner eller kombinasjonsterapi med enten penicilliner og aminoglykosider eller cefalosporiner og aminoglykosider. Behandlingen av episoder med gram positive bakterier bestod i hovedsak av monoterapi med penicilliner eller kombinasjonsterapi med penicilliner og aminoglykosider.

**Konklusjon:** Resultatene tyder på at mikrobiologiske data hadde innvirkning på valg av antibiotikaregime ved bakteriemi. Det ble benyttet empirisk terapi anbefalt i antibiotikaveilederen i større grad ved UNN i 2006 enn ved UNN i 2002 og St. Olavs Hospital i 2002. Andelen monoterapi økte ved UNN fra 2002 til 2006. Resultatene av studien gir inntrykk av at terapien endret seg i henhold til bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse.





## Definisjoner og forkortelser

<b>AB</b>	Antibiotika
<b>Adekvat behandling</b>	Antibiotikum eller antibiotika blir gitt i tilstrekkelig dosering eller administrasjonsform til å gi terapeutiske plasmakonsentrasjoner.
<b>ATC</b>	Anatomic Therapeutic Classification system.
<b>Bakteriemi</b>	Forekomst av bakterier i blod påvist gjennom blodkultur.
<b>DDD</b>	Definerte døgndoser.
<b>Empirisk behandling</b>	Behandling som er erfaringsbasert.
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases.
<b>I.V.</b>	Intravenøs.
<b>Koagulasenegative stafylokokker</b>	Hvite stafylokokker, <i>Staph. epidermis</i> , <i>Staph. hominis</i> .
<b>MRSA</b>	Meticillinresistens <i>Staphylococcus aureus</i> .
<b>NORM</b>	Norsk Overvåkningssystem for Antibiotikaresistens i Mikrober.
<b>NORM- VET</b>	Norsk Overvåkningssystem for Antibiotikaresistens i Mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler.
<b>Nosokomial</b>	Som har med sykehus å gjøre; sykehuservvert.
<b>P.O</b>	Per oral.
<b>PC</b>	Penicillin.
<b>Sensitiv</b>	Terapeutisk effekt kan forventes av behandlingen. Bakterien har ingen påviste resistensmekanismer mot det antimikrobielle midlet.
<b>Resistent</b>	Klinisk effekt av behandlingen er usannsynlig. Bakterien har ervervet seg signifikante resistensmekanismer, eller er naturlig resistent mot det antimikrobielle midlet.
<b>Intermediær</b>	Klinisk effekt av behandlingen er usikker. Bakterien har lavgradig resistens eller naturlig nedsatt følsomhet mot det antimikrobielle midlet.
<b>Sulfa</b>	Sulfametoksazol.
<b>SIRS</b>	Systemisk Inflammatorisk Respons Syndrom.
<b>TMS</b>	Trimetoprim-sulfa.
<b>UNN</b>	Universitetssykehuset i Nord-Norge.



# 1 Introduksjon

## 1.1 Innledning

I 2006 ble det ved Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern ved Universitetssykehuset i Nord-Norge analysert nærmere 280 reelle positive blodkulturer fra pasienter innlagt på sykehuset, hvor det til sammenligning ble analysert rundt 180 reelle positive blodkulturer i 2002<sup>1</sup>.

Positive blodkulturer betyr at pasienten har bakterier i blodet - en bakteriemi. En bakteriemi kan utvikle seg til en sepsis, det vil si bakterier i blodet etterfulgt av en systemisk respons på disse.

Sepsis står for anslagsvis 5-15 % av alle helsetjeneste- assosierte infeksjoner, og er en viktig årsak til dødsfall hos sykehusinnlagte pasienter<sup>2,3</sup>. I Norge har det vært vanskelig å definere insidensen av sepsis, da definisjonen av sepsis har variert i de studiene som har vært gjort. Statens Legemiddelverk anslår allikevel at den er på rundt 1,5 / 1000 innbyggere. Til sammenligning er insidensen i USA på 2,4 / 1000 innbyggere<sup>4</sup>. Det vi vet, er at sepsis er i Norge årsak til mellom 8 og 12 av 1000 sykehusopphold, og det forekommer ca 7000 tilfeller av det i Norge årlig. For sepsis av alle alvorlighetsgrader er dødeligheten i Norge rundt 13 %.<sup>5</sup>

Dødeligheten ved sepsis avhenger av mange faktorer, blant annet andre sykdommer, alder, organfunksjon, infeksjonsfokus og hvilke bakterier som forårsaker sepsisen. Man har derfor i ulike studier sett dødeligheter som varierer fra noen få prosent til opptil 60 %<sup>4</sup>.

Blodkulturer er den eneste metoden for å korrekt avdekke bakteriemier<sup>6</sup>, og antibiotika er den viktigste behandlingen av bakteriemi. Infeksjonsfokuset for bakteriemien ofte er ukjent initialt i sykdomsforløpet, er det viktig at det blir tatt blodkulturer og startet opp med bredspektrede antibiotika så fort som mulig<sup>7</sup>. Den empiriske behandlingen må være bred nok til å kunne dekke mulige patogener fra det antatte infeksjonsfokuset, og den må også kunne penetrere vevet her<sup>8</sup>. Korrekt empirisk behandling i de 24-48 timene det tar å få resultatene fra blodkulturene som ble tatt, har vist seg å være assosiert med en signifikant reduksjon i dødelighet<sup>9,10</sup>.

De mikrobiologiske analysene er med på å forbedre behandlingen av bakteriemien. Den initiale gramfargingen av bakteriene fra blodkulturene kan gi en tidlig indikasjon på hva slags bakterier det er snakk om, og videre resistensbestemmelser vil gi muligheter for å gjøre antibiotikabehandlingen mer smalspektret og målrettet<sup>10,11</sup>. Dette vil være til pasientens fordel, gi en kostnadsreduksjon for sykehuset<sup>11-13</sup>, og man vil redusere risikoen for ugunstig økologisk påvirkning og resistensutvikling<sup>4</sup>. Men det er opp til hver enkelt lege å vurdere hvilke endringer

som skal gjøres i terapien underveis i sykdomsforløpet og når mikrobiologiske data foreligger, basert på pasientens kliniske tilstand, mikrobiologiske data og ikke minst etter gitte retningslinjer.

## 1.2 Bakgrunn

Bakteriemi og sepsis er to begreper som brukes om hverandre, men som per definisjon er to ulike tilstander. Bakteriemi er en tilstedeværelse av levedyktige bakterier i blodet, og sepsis er kulminering av komplekse interaksjoner mellom bakteriene i blodet og pasientens immunrespons, inflammasjonsrespons og koagulasjonsrespons<sup>7</sup>.

Bakteriemi klassifiseres generelt som fire ulike typer<sup>6, 14</sup>:

- Kortvarig bakteriemi  
Infeksjon som følge av mekanisk eller kirurgisk manipulasjon av infektet vev, men kan også oppstå i andre tilfeller, som ved tannpuss, tarmbevegelser o. l
- Periodisk tilbakevendende bakteriemi  
Sees ofte ved udrenerte abscesser, eller i forbindelse med lokaliserte infeksjoner som pneumoni, urinveisinfeksjoner eller infeksjoner i sentralnervesystemet.
- Kontinuerlig bakteriemi  
Sees ofte ved intravaskulære infeksjoner som endokarditt, septisk tromboflebitt, mykotiske aneurismer e.l.
- Gjennombruddsbakteriemi  
Kan forekomme i begynnelsen av antibiotikabehandling når serumkonsentrasjonen av legemidlet ikke er i terapeutisk nivå.

Bakteriene som kommer i blodomløpet stammer fra et infeksjonsfokus. Fra disse fokusene kan bakteriene enten invadere blodkarene og gjenfinnes i blodstrømmen, eller de kan vokse lokalt og periodevis frigjøres til blodomløpet<sup>14</sup>. Hos omtrent  $\frac{3}{4}$  av pasientene vil man finne et primært infeksjonsfokus, og de hyppigst forekommende er abdomen og luftveiene<sup>5</sup>, men inneliggende katetre, udrenerte abscesser, sårinfeksjoner, obstruksjon i urin- og galleveier<sup>4</sup> er ofte forekommende infeksjonsfokus.

Mortalitetsraten for pasienter med nosokomiale bakteriemi har vist seg å være høy, og spesielt for kritisk syke pasienter som ligger på intensivavdeling i forhold til pasienter på andre avdelinger. Dette har sannsynligvis sin bakgrunn i deres alvorlige sykdomstilstand, bruken av invasive innretninger som katetre, og lengden på innleggelsen<sup>15</sup>. Generelt for pasienter inneliggende på sykehus, så sees nosokomiale infeksjoner ofte i forbindelse med perifere og sentralt inneliggende innretninger, intravaskulære hemodynamiske monitoreringsinnretninger, hemodialysekatetre og i forbindelse med total parenteral ernæring.<sup>16</sup>

For at en bakteriemi skal kunne defineres som en manifest sepsis betinges det at to eller flere av følgende kriterier satt av American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine (1992)<sup>17</sup> oppfylles:

- Kropstemperatur på mer enn 38 grader celsius, eller mindre enn 36 grader celsius,
- forhøyet hjerterefrekvens, > 90 slag/ minutt,
- respirasjonsfrekvens > 20/min eller PaCO<sub>2</sub> < 32mm Hg eller
- endring av antallet av de hvite blodcellene - > 12000 cu/mm eller < 4000cu/mm, eller tilstedeværelsen av mer enn 10 % umodne nøytrofiler.

Tilstedeværelsen av disse kriteriene kalles *Systemisk Inflammatorisk Respons Syndrom* ( SIRS). Alle disse kriteriene kan oppfylles ved en rekke andre tilstander, men når SIRS er et resultat av en bekreftet infeksjons tilstand, kalles bakteriemien altså for en sepsis.

En bakteriemi kan utvikle seg til en sepsis som en følge av den inflammatoriske responsen, og så videre til alvorlig sepsis og septisk sjokk. Når bakterien har nådd blodomløpet ser vi SIRS, da bakteriene katalyserer aktivering av kroppens inflammatoriske-, komplementære- og koagulasjonskaskader, kallikrenin- kininsystemet samt det fibrinolytiske systemet<sup>4, 8</sup>. Det kan være strukturelle deler av bakterien som igangsetter den systemiske responsen, eller det kan være endo- og eksotoksiner som bakterier danner og skiller ut som gir den systemiske responsen<sup>14</sup>. De viktigste aktørene i den inflammatoriske responsen er vevsmakrofager, monocytter, nøytrofile granulocytter og endotelceller<sup>4</sup>. Makrofagene blir stimulert til å produsere interleukin (IL)-1, IL-6 og tumornekrosefaktor  $\alpha$ . Disse proinflammatoriske cytokinene åpner for skade på endotel og lekkasje fra kapillærer, noe som videre vil gi vevsskader. Denne sepsisen kan utvikle seg videre til en alvorlig sepsis der hvor man har en organdysfunksjon på grunn av sepsisen<sup>8</sup>. Om den alvorlige sepsisen forverrer seg hemodynamisk, så utvikles septisk sjokk. Septisk sjokk kjennetegnes av kardilatasjon, nedsatt myokardkontraktilitet og økt kapillær permeabilitet med væskelekkasje ekstravasalt som fører til et redusert blodvolum. Hjerterminuttvolumet er intakt, men vil avta om det ikke blir gitt væsketilskudd. I kombinasjon med den generelle inflammatoriske responsen vil vevshypoksien videre føre til organsvikt om ikke behandling settes inn<sup>4</sup>.

Gram positive aerobe bakterier er årsak til rundt 50 % av tilfellene av sepsis, gram negative aerobe bakterier rundt 40 - 45 % og anaerobe bakterier til 5 - 10 % av tilfellene<sup>5</sup>.

Blodkulturer er i dag den eneste metoden for å kunne detektere bakteriemier. Samtidig så er blodkulturen en metode som har mange variabler som kan komme til å påvirke resultatet av den - blant annet tidspunkt for taking av blodkulturen, mengden blod som tas, antallet kulturer som tas samt at den underliggende infeksjonen vil kunne påvirke resultatet<sup>6</sup>. Feil i takingen av blodkulturene kan blant annet føre til at pasienten får behandling uten effekt eller suboptimal behandling.

Det optimale tidspunktet for taking av blodkulturer er 1-2 timer før pasienten opplever frysninger eller feberstigning. Dette er tidspunktet hvor mengden bakterier i blodet er på det maksimale. Ettersom dette er vanskelig å gjennomføre, så prøver man å gjøre det så optimalt som mulig ved å ta blodkulturen umiddelbart når pasienten kjenner tegn til feberstigning eller frysninger<sup>6</sup>. For å kunne detektere de relativt lave mengdene med bakterier i blodet (1-10 cfu/ml)<sup>6</sup>, så er mengden blod som tas til blodkulturene av betydning. For voksne er det anbefalt å ta 2 blodkultursett<sup>18</sup> med 20-30 ml blod per sett<sup>6</sup>, der det anbefales 1 aerob flaske og 1 anaerob flaske per sett<sup>18</sup>. For barn er mengden bakterier i blodet volumet større enn hos voksne, og derfor man kan akseptere betraktelig mindre blodvolum. 1-2 ml er anbefalt for nyfødte før de er 4 uker gamle<sup>6</sup>, og volumet bør så være økende etter barnets vekt og blodvolum. Vanligvis tas en aerob flaske. Blodkulturtaking mens pasienten står på antibiotika bør unngås. Selv om mediene blodkulturene tas i inneholder nøytraliseringssubstanser, kan resultatet av blodkulturen påvirkes og bli usikkert på grunn av dette<sup>18</sup>.

Tidlig diagnostisering og oppstart av behandling er viktig for forløpet av en bakteriemi. Behandlende lege må gjenkjenne symptomer, og vurdere alvorlighetsgrad. Empirisk behandling av bakteriemi blir som regel startet opp før svar fra mikrobiologisk avdeling foreligger. Behandlingen baserer seg da på antagelser om hvilke bakterier som er involvert, samt hvordan resistensmønsteret til bakterien er<sup>19</sup>. Det er da flere faktorer som man tar med vurderingen om hvilke behandling som skal gis<sup>16</sup>:

- Mistenkt infeksjonsfokus og sannsynlig patogen
- Ervervet utenfor eller innenfor sykehus
- Kjent resistenssituasjon og epidemiologi for det gitte sykehus
- Pasientens helsetilstand, blant annet bakenforliggende sykdom

I behandlingen av en alvorlig sepsis er det avgjørende at man starter opp behandling raskest mulig, fordi prognosene blir dårligere jo lengre man venter. Det primære valget i den empiriske behandlingen av bakteriemi er bredspektrede antibiotika. Tradisjonelt velges det

kombinasjonsbehandlinger med blant annet penicilliner og aminoglykosider, eventuelt med tillegg av metronidazol om man mistenker en anaerob patogen<sup>5</sup>. I antibiotikaveilederen til UNN<sup>20</sup> anbefales det som empirisk kombinasjonsbehandling benzylpenicillin i kombinasjon med gentamycin, eventuelt med tillegg av metronidazol ved behov for anaerob dekning ved bakteriemi med ukjent utgangspunkt. Valg av riktig empirisk behandling har vist seg å være assosiert med en signifikant reduksjon i mortaliteten hos pasienter med bakteriemi<sup>9</sup>.

Så fort mikrobiologiske data foreligger bør antibiotikabehandlingen endres til en mer smalspektret og målrettet behandling. Dette vil gi en redusert risiko for ugunstig økologisk påvirkning og resistensutvikling<sup>4</sup>, samt redusere unødig bruk og dermed gi en mer kostnadseffektiv behandling.<sup>10</sup> I noen tilfeller er det likevel gunstig å fortsette med kombinasjonsbehandling for en synergistisk eller additiv effekt, men det må vurderes individuelt i hvert tilfelle<sup>5</sup>.



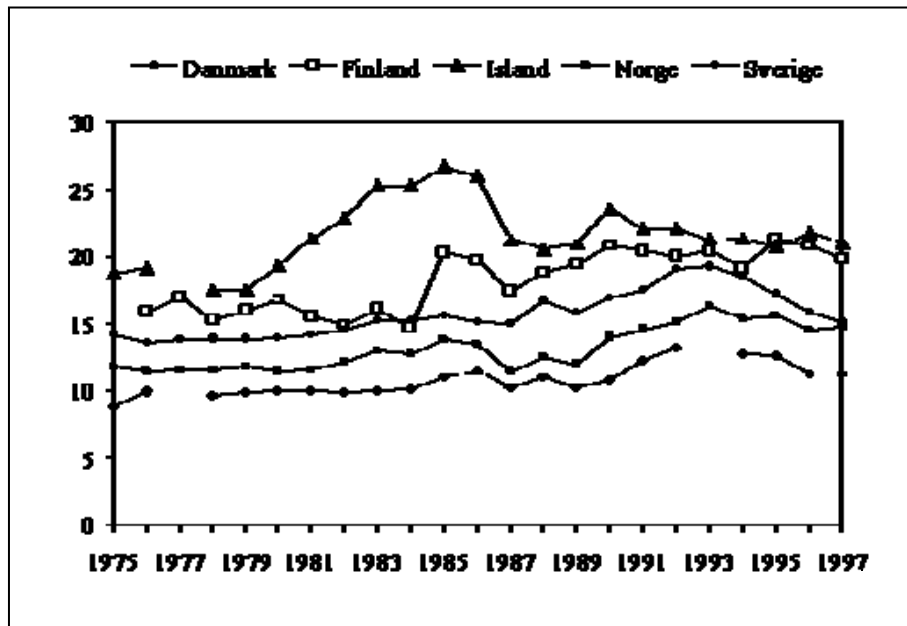
### 1.3 Problemstilling

Siden Nobelprisvinner Alexander Fleming nærmest ved en tilfældighet oppdaget penicillinet i 1928, har antibiotika revolusjonert menneskets sykdomsbilde. Sykdommer som før ville tatt livet av millioner av mennesker, kunne nå kureres. Men, allerede her startet misbruket av den livsviktige medisinen, og innen få år etter oppdagelsen kunne man se de første tegn på bakteriers utvikling av resistens mot antibiotika, noe som enda i dag er et alvorlig problem og en stor utfordring.

Resistens kan sees på som en endring av en bakteries egenskaper som et resultat av et selektivt trykk på den av et legemiddel, i dette tilfellet antibiotika. Det er et naturlig biologisk fenomen<sup>21</sup>, som har blitt katalysert til å bli et signifikant problem på grunn av menneskets misbruk – både overforbruk og underforbruk, samt en likegyldighet til bruken av antibiotika<sup>22</sup>. Vi ser at i den industrialiserte delen av verden så øker resistensproblematikken fra time til time, mens det i mindre utviklede deler av verden har et økende behov for nettopp denne type legemidler. Da hjelper det heller ikke at utviklingen av nye antibiotika har nærmest stoppet opp<sup>23</sup>. Ingen vil vel investere forskningspenger i legemidler som mange mener på forhånd er dømt til å bli ubrukelige på grunn av resistensutvikling?

Sepsis er en alvorlig tilstand, og en av de mest invasive bakterielle infeksjonene<sup>22</sup>. Tidlig oppstart av korrekt empirisk antibiotikabehandling er avgjørende for utfallet av sepsis. Flere studier har vist at tidlig administrasjon av adekvat empirisk antibiotikabehandling har økt overlevelsen hos pasienter<sup>19, 24, 25</sup>. Samtidig så vet man at opptil 40 %<sup>24, 26</sup> av pasientene med bakteriemi får inadekvat behandling før den første beskjeden om at blodkulturen er positiv kommer fra mikrobiologene. Den empiriske antibiotikaterapien som som regel gis før resultatene fra blodkulturene er klare er i de aller fleste tilfellene en bredspektret terapi, der man baserer terapivalgene på kvalifisert gjetning ut fra pasientens sykdomshistorie, ofte forekommende patogener på sykehuset o.l. Dette første valget er av stor betydning for pasientens sannsynlighet for overlevelse<sup>27</sup>. Når det er ukjente agens brukes det ofte en kombinasjonsbehandling som vil dekke både gram positive og gram negative bakterier, samt at en kombinasjonsbehandling også vil kunne gi en gjensidig forsterkende og additiv tilleggseffekt<sup>14</sup>. Utfordringen her ligger i at overforbruk, og da spesielt bruk av bredspektrede antibiotika i stor grad er holdt ansvarlig for den stadig økende resistensutviklingen<sup>28</sup>. Riktig bruk av antibiotika, da spesielt smalspektrede antibiotika, vil være med på å bremse og kanskje redusere resistensproblematikken.

Forbruket av antibiotika i de ulike landene i Norden har vært registrert gjennom flere tiår, og gir oss verdifullt materiale til å se forskjeller i bruken mellom landene. Som figur 1 hentet fra Regjeringens plan for å motvirke antibiotikaresistens<sup>29</sup> viser, så er det Danmark og Norge som har det laveste forbruket, mens Finland og Island er de landene som bruker mest. Tallene fra Danmark kan være påvirket av at bruk i sykehus ikke er tatt med, men vi vet også at de på lik linje med Norge driver et intensivt arbeide for å få ned antibiotikabruken<sup>29</sup>.



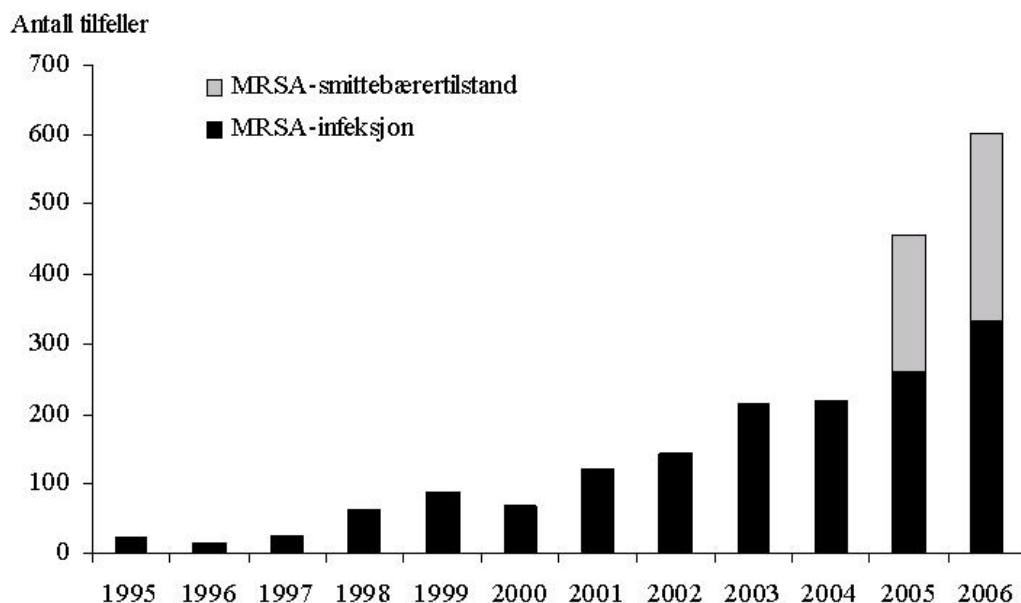
Figur 1: Forbruket av antibiotika til systemisk bruk (J01) i Norden fra 1975 til 1997, angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn. (For Danmark er ikke tall fra sykehus tatt med). Figur hentet fra Regjeringens plan for å motvirke antibiotikaresistens 2000<sup>29</sup>.

Nasjonalt Folkehelsesinstitutt sin oversikt over legemiddelforbruket i Norge<sup>30</sup> viser at bruken av antibakterielle midler til systemisk bruk (ATC J01) har steget jevnt de siste 18 årene – fra 15,8 DDD/1000innbyggere/døgn i 1990, til 19,6 DDD/1000innbyggere/døgn i 2007. Dette betyr at nærmere 2 % (1,96 %) av Norges befolkning til enhver tid tok en normaldose av antibiotika.

Selv om forbruket av antibiotika er stigende også i Norge, så er resistensproblematikken fortsatt betraktelig mindre enn den er i andre deler av verden. Rapporter viser at forbruket av antibiotika er under halvparten av det det er i blant annet Sør-Europa og i USA<sup>28</sup>, hvor resistensproblematikken er større. Men internasjonal spredning av mikroorganismer fører til at antibiotikaresistens ikke kan sees på som et nasjonalt problem. En mindre restriktiv politikk på antibiotikabruk i andre deler av verden vil til slutt føre til at vi får de samme problemene til tross for vår egen strenge politikk.

Infeksjoner forårsaket av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) har siden 1995 vært meldingspliktig til Meldingssystemet for Smittsomme Sykdommer (MSIS). Som figur 2

hentet fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt<sup>31</sup> viser, så er antallet tilfeller med MRSA de siste seks årene hatt en prosentvis økning på 277 %, samt en gjennomsnittlig årlig økning på 46 %<sup>31</sup>. MRSA kan gi alvorlige infeksjoner, og er i mange land blitt et stort problem, da de er resistente mot en rekke antibiotika<sup>14</sup>. Nettopp denne typen situasjoner er det vi ønsker å unngå i Norge og i resten av verden, og der er kampen mot utvikling av resistens en viktig brikke.



Figur 2: Antall meldte tilfeller til MSIS av MRSA- infeksjon 1995-2006 og MRSA- bærertilstand 2005-2006 i Norge. Figur hentet fra Nasjonal Folkehelseinstitutt<sup>31</sup>.

Det ble på slutten av 1990-tallet besluttet av både World Health Organization (WHO) og Den Europeiske Union (EU) at antibiotikaforbruk og resistens måtte overvåkes bedre, samt at det skulle satses på utdanning av helsepersonell og befolkningen for å styrke smittevernet. Her i landet ble det i 1998 nedsatt en gruppe som skulle lage en koordinerende plan for å motvirke antibiotikaresistens i Norge, med en tverrfaglig gruppe fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt i spissen. I januar 1999 la gruppa frem for norske myndigheter sin plan med tittelen *Plan for å motvirke antibiotikaresistens*<sup>29</sup>. Det overordnede målet for gruppa var: ”Å bevare antibiotika som gode og virksomme legemidler mot infeksjonssykdommer gjennom å motvirke utvikling og spredning av antibiotikaresistens”<sup>29</sup>. Et av resultatene av denne tiltaksplanen var etableringen av Norsk Overvåkningssystem for Antibiotikaresistens i Mikrober (NORM), og Norsk Overvåkningssystem for Antibiotikaresistens i Mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler (NORM-VET). Disse skal forvalte deler av tiltaksplanen, og kommer med rapporter hvor data på resistens og forbruk til mennesker og dyr blir presentert<sup>32</sup>.

I 2005 kom UNN med sin egen antibiotikaveileder: *Bruk av Antibiotika i Sykehus – en Veileder*<sup>20</sup>. Før dette forholdt sykehuset seg til den nasjonale veilederen – *Bruk av Antibiotika i Sykehus* utgitt av Statens Helsetilsyn i 2001. Den nye veilederen ble utarbeidet for å gi råd om behandling av vanlige infeksjonssykdommer hos sykehuspasienter, råd om profylakseregimer og resistensprofiler på en del av de vanligste patogene bakteriene en treffer på. Den var ment å være en veileder, men det er spesifisert at det skulle være gode grunner for å avvike fra den.

Utfordringen ligger i om legene ved UNN følger de gitte retningslinjer i antibiotikaveilederen, og om de endrer terapien etter som svar på bakterieidentifikasjon og resistensbetemmelse fra Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern blir gitt. Endrer de behandlingen til en adekvat smalspektret terapi, eller ignorerer de resultatene og fortsetter den empiriske behandlingen av infeksjonen fordi pasientene er i bedring på den<sup>11</sup>?

Det å holde kontroll på antibiotikaresistens vil kreve nøye overvåkning, gode systemer for å kontrollere infeksjoner, og ikke minst så vil det kreve en forstandig bruk av antibiotika. Antibiotika er kraftige våpen, og krever derfor fornuftige og årvåkne skyttere<sup>33</sup>

## 1.4 Formål og delmål

Formålet med denne studien var å undersøke om diagnostisk informasjon i form av mikrobiologisk bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse ved avdeling for Mikrobiologi og Smittevern ved Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN) hadde innvirkning på valg av antibiotikaregime ved bakteriemi ved sykehuset i perioden 01.01.06 - 31.12.06.

### Delmål

- Karakterisere terapiregimene benyttet ved mistenkt bakteriemi ved UNN.
- Identifisere hva endringene består i hvis det skjer endringer i terapiregimet på bakgrunn av mikrobiologisk bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse.
- Undersøke om UNN følger den utarbeidede antibiotikaveilederen ”Bruk av antibiotika i sykehus – en veileder”<sup>20</sup> fra 2005.
- Sammenligne resultatene fra denne studien med resultatene Inger Helen Kvernmo sitt hovedfagsprosjekt <sup>1</sup> fra 2005 ved UNN for året 2002 for å se om det har skjedd endringer i antibiotikaregimene fra 2002 - før lokal antibiotikaveileder ble innført, og til 2006 - etter at lokal antibiotikaveileder ble innført.
- Sammenligne resultatene fra denne studien med resultatene fra Kristine Lundereng sitt hovedfagsprosjekt <sup>34</sup> fra 2003 utført ved St. Olavs hospital i Trondheim for året 2002 for å se om det er forskjeller mellom to sykehus i ulike Helseforetak.



## **2 Materiale**

### **2.1 Universitetssykehuset i Tromsø**

Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) er en del av Helse Nord RHF (Regionalt Helseforetak) som igjen eies av Staten ved Helse- og Omsorgsdepartementet. Helse Nord RHF har fem helseforetak under seg, hvorav UNN er ett. UNN er en universitetsklinikk som leverer spesialisthelsetjenester til befolkningen i Nord-Norge samt på Svalbard<sup>35</sup>. Totalt er det omtrent 465 000 innbyggere<sup>36</sup> i de tre nordligste fylkene som sokner til Helseforetaket. Størsteparten av aktiviteten innenfor somatikk og psykisk helsevern er per nå lokalisert til Tromsø og lokalsykehusene i Harstad og Narvik, men UNN har også flere virksomheter i Troms og på Svalbard<sup>35</sup>.

Mikrobiologisk avdeling ved UNN har cirka 80 ansatte, og utførte i 2006 omlag 420 000 mikrobiologiske undersøkelser. Avdelingen har som mål å dekke all mikrobiologisk diagnostikk for primærhelsetjenesten og sykehus i Finnmark, Troms og Svalbard, samt regionprøver for Nordland<sup>37</sup>.

### **2.2 Analysert materiale**

Tidsperioden 01.01.06 – 31.12.06 ble valgt av to årsaker – først og fremst for å se om det hadde vært en utvikling i bruken av antibiotika ved bakteriemi i forhold til forrige studie i 2002. Den andre årsaken var at det ville være interessant å se om antibiotikaveilederen<sup>20</sup> innført ved UNN i 2005 hadde hatt innvirkning på antibiotikabruken, og om de behandlende legene på UNN brukte veilederen i sitt arbeide.

En liste over alle positive blodkulturer analysert ved Mikrobiologisk avdeling UNN ble brukt som utgangspunkt for inklusjon eller eksklusjon fra studien. Alle analyser gjort for andre sykehus i foretaket eller allmennhelsetjenesten ble ekskludert (se avsnitt 3.1), og alle pasienter innlagt ved UNN med reell bakteriemi (se avsnitt 3.2) diagnostisert ved hjelp av positiv blodkultur i perioden 01.01.06 – 31.12.06 ble så identifisert og inkludert i analysen.

Lokalsykehusene i Harstad og Narvik ble innlemmet i UNN HF fra 01.01.07 og er derfor ikke med i studien.





### **3 Metode**

#### **3.1 Studiedesign**

Denne studien er en deskriptiv observasjonsstudie basert på retrospektive data. Metoden som er brukt er basert på metoden som ble utviklet av Kristine Lundereng under hennes tilsvarende studie<sup>34</sup> som ble utført ved St. Olavs Hospital i Trondheim i 2003, samt utbedringene av metoden gjort av Inger Helen Kvernmo under hennes tilsvarende studie<sup>1</sup> fra 2005. Denne studien vil i stor grad være lik de studiene utført av Lundereng og Kvernmo, da et av målene er å kunne se på utviklingen av bruken av antibiotika mellom to sykehus på to ulike tidspunkter, samt internt i et sykehus på to ulike tidspunkter.

Populasjonen som ble inkludert i studien ble valgt ut etter følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier:

- Pasienter innlagt ved UNN Tromsø i perioden 01.01.2006 – 31.12.2006 med
- påvist bakterier i blodkultur registrert som reell bakteriemi i perioden 01.01.2006 – 31.12.2006

Eksklusjonskriterier:

- Positive blodkulturer som av mikrobiologisk avdeling defineres som forurensning.
- Positive blodkulturer som etter klinisk vurdering dokumentert i journal ansees som forurensning.

#### **3.2 Definisjoner**

- Blodkultur

En blodkultur defineres som blod tatt ved én separat venepunksjon, uavhengig av antall flasker<sup>14</sup>. I denne oppgaven er en positiv blodkultur definert som blod tatt ved én separat venepunksjon med oppvekst av bakterier i blodkulturen.

- Episode

En episode ble definert som første positive blodkultur i en serie med blodkulturer. En ny positiv blodkultur med bakterier av samme eller annen art ble regnet med til samme episode når det var mindre enn en uke siden første blodkultur med positivt utslag ble tatt.

En ny episode ble registrert når:

- Bakterier av samme art eller annen art gav positiv blodkultur når det var gått mer enn syv dager siden første positive blodkultur<sup>38</sup>.
- Pasienten ble reinnlagt med tilbakefall av bakteriemi

- Reell bakteriemi

En reell bakteriemi ble definert som en bakteriemi der det var oppvekst av bakterier i blodkultur som ikke skyldtes kontaminering av blodkulturen.

- Nosokomial episode

En bakteriemi ansees å være nosokomial når den blir diagnostisert minst 48 timer etter pasienten er blitt innlagt på sykehuset<sup>39</sup>.

- Kontaminasjon

En kontaminering er en blodkultur med oppvekst av bakterier som ikke stammer fra en reell bakteriemi. De fleste kontaminanter fra blodkulturer er fra normal human mikrobiell hudflora<sup>40</sup>. Den største feilkilden i forbindelse med resultater av blodkulturer er kontaminering av kulturen av mikrobiell hudflora. De hyppigst forekommende mikrobene i den forbindelse er hvite stafylokokker, aerobere og anaerobe difteroider, *Bacillus* species og viridans streptokokker. Ved UNN blir følgende forhold vurdert ved funn som kan være kontaminanter<sup>18</sup>:

- Barn: blir ofte bare tatt én blodkultur, så funn av mulige kontaminanter må vurderes opp mot klinisk bilde, eventuelt nye blodkulturer.
- Voksne: antallet positive blodkultursett må sammen med klinisk bilde vurderes. Det må eventuelt tas flere blodkultursett for å bekrefte/ avkrefte kontaminasjon.

- Antibakterielle midler

Antibiotika er naturlige antibakterielle substanser som produseres av ulike mikroorganismer og som vil hemme eller drepe andre mikroorganismer. Kjemoterapeutika er i motsetning til antibiotika syntetisk fremstilte antibakterielle substanser.<sup>14</sup>

Når et antibakterielt middel dreper mikroorganismer sier vi at det har en baktericid effekt, mens antibakterielle midler som bare hemmer veksten av mikroorganismer kalles for bakteriostatiske midler.

I denne studien blir termen antibiotika brukt om både antibiotika og kjemoterapeutiske midler, da dette er en term som brukes i daglig tale.

Antibiotika kan gis enten alene eller i kombinasjon med andre antibiotika:

- Monoterapi

Når kun et antimikrobielt legemiddel er benyttet i terapien av bakteriemien.

- Kombinasjonsterapi

Når to eller flere antimikrobielle legemidler er benyttet i terapien av bakteriemien.

- Registreringsperioder for antibiotikaterapi

Antibiotikaterapien ble registrert ved følgende tidspunkter:

- I. Etter tatt blodkultur, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking
- II. Etter at kliniker har fått svar på mikroskopifunn, men før tidspunkt III
- III. Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og preliminær resistens, men før tidspunkt IV
- IV. Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

- Endring av antibiotikaterapi

Følgende ble registrert som endringer i antibiotikaterapi i registreringsperioden:

- I. Initiering av antibiotikabehandling
- II. Seponering av en eller flere substanser i pågående behandling, eventuelt med tillegg av nytt antibiotikum. Alternativt seponering av all pågående behandling for deretter å starte opp på nytt med ny antibiotikabehandling
- III. Tillegg av nytt antibiotikum til eksisterende terapi
- IV. Seponering av all pågående behandling uten oppstart av ny behandling

- Resistensbestemmelse

For resistensbestemmelse benyttes vanligvis metoden som kalles agardiffusjonsmetoden, noe som gir et indirekte mål på minste inhibitoriske konsentrasjon (MIC). Bakterien blir her spredd utover en agarskål, hvor det på overflaten blir deponert små papirlapper innsatt med kjente mengder av ulike antimikrobielle midler. Om det antimikrobielle midlet hemmer veksten av bakterien, vil det oppstå et sirkulært område rundt lappen, og man kan da bruke hemmingssonens diameter korrelert til MIC<sup>14</sup>. Denne kan videre brukes til å dele bakterienes følsomhet inn i tre grupper: S, I og R<sup>41</sup>:

- S = Sensitiv      Infeksjonen kan forventes å respondere på behandling med dette antibiotikumet med den dosering som er anbefalt for denne typen infeksjoner. Bakterien har ingen påviste resistensmekanismer mot det antimikrobielle midlet.
- I = Intermediær      Den kliniske effekten av behandling med dette antimikrobielle midlet er usikker. Bakterien har lavgradig resistens eller naturlig nedsatt følsomhet mot det antimikrobielle midlet.
- R = Resistent      Klinisk effekt av behandling med dette antimikrobielle midlet er usannsynlig. Bakterien har ervervet seg signifikante resistensmekanismer, eller er naturlig resistent mot det antimikrobielle midlet.

Grenseverdiene for agardiffusjon fastsettes av komiteer fra flere europeiske land gjennom samarbeidsgruppen EUCAST (European Committè for Antimicrobial Susceptibility Testing). Dette gjøres for at det skal være samsvar mellom grenseverdier og resistensbestemmelse<sup>41</sup>.

- Preliminær resistens

Er resistensbestemmelse satt opp med bakterier tatt direkte fra blodkulturbuljong. Foreligger normal ett døgn etter at mikroskopi er tatt og beskjed om funn gitt. Beskjed gis ut telefonisk til kliniker eller annen på avdelingen (sykepleier, hjelpepleier e.l.).

- Definitiv resistens

Er resistensbestemmelse satt opp med bakterier tatt fra bakteriekolonier fra agarskål.

Svaret på definitiv resistens foreligger vanligvis ett døgn etter at kliniker har fått svar på preliminær resistens, men tar ofte lengre tid om svaret kun gis ut elektronisk. Svar kan gis ut både elektronisk og over telefon.

- Nyrefunksjon

De fleste antimikrobielle midler elimineres gjennom nyrene, og det er derfor viktig å monitorere pasientens nyrefunksjon før og under behandling. Et godt mål på pasientens nyrefunksjon er å beregne kreatinin clearance ( $Cl_{cr}$ ). Kreatinin er et avfallsprodukt fra kroppen. Det er ikke toksisk, fordeler seg i kroppens vannfase, filtreres fritt i nyrenes glomeruli og blir normalt ikke reabsorbert<sup>42</sup>. Dette gjør at vi kan bruke mengden kreatinin i serum som et mål på

nyrefunksjonen, hvorav en økt serumkreatinin vil være et tegn på at mindre skilles ut gjennom nyrene, og at nyrefunksjonen dermed er nedsatt.

Kreatinin clearance er sjelden notert ned i journaler, og beregnes derfor sannsynligvis sjelden. I stedet for benyttes verdien for serumkreatinin som et mål på nyrefunksjonen<sup>42</sup>:

- 0-12 år: 35 – 75 µmol/ L
- 13-16 år: 40 – 90 µmol/ L
- Kvinner >16 år: 44 – 115 µmol/ L
- Menn >16 år: 62 – 133 µmol/ L

Verdier over disse referanseområdene vil regnes som nedsatt nyrefunksjon. Verdier under disse verdiene kan ofte være et tegn på alvorlig sykdom, eller for eksempel inntrådt muskelatrofi og redusert leverfunksjon.

- Utfall

Utfallene av episodene som ble registrert, ble registrert som følgende:

- I. Utskrevet i live
- II. Utskrevet død

### 3.3 ICD-systemet

ICD ( International Classification of Diseases) er et internasjonalt statistisk klassifiseringssystem for sykdommer og relaterte helseproblemer, og ble brukt i registreringer av diagnoser i studien.

ICD ble startet som system helt tilbake rundt år 1850, og stod da for ”International List of Causes of Death”- en liste som ble brukt ved klassifisering av dødsårsaker. World Health Organisation (WHO) overtok ansvaret for ICD i 1948, samtidig som den sjette utgaven ble publisert – for første gang med sykdomsårsaker inkludert<sup>43</sup>.

ICD-10 ble vedtatt av Verdens Helseforsamling i 1990, og kom i bruk i medlemslandene i 1994, og er fortsatt den utgaven som brukes i dag (2007). I Norge kom ikke ICD i bruk før i 1999, da det ble innført som diagnosekodeverk ved norske sykehus<sup>44</sup>.

Når registreringer med ICD gjøres, registreres det som hovedtilstander eller andre tilstander. Med hovedtilstand så menes det den diagnosen som er uttrykt med en eller flere diagnosekoder som er hovedårsaken til omsorgsperioden. Med andre tilstander så mener en andre tilstander eller helseproblemer som er til stede samtidig med hovedtilstanden, eller som utvikler seg i løpet av

behandlingsperioden og som må tas hensyn til, eller som får konsekvenser for behandlingen av pasienten.<sup>45</sup>

ICD er bygd opp som en kodeliste, der det nå benyttes et alfanumerisk system<sup>46</sup> med en bokstav i første posisjon i koden, og siffer i de tre andre posisjonene i koden. Kodene går fra A00.0 til Z00.0, og denne tretegnskoden vil da ofte gjenspeile en gruppe av tilstander eller en gitt sykdom, men nærmere spesifisering på hva eller hvor dette gjelder i firetegnskoden. Om vi for eksempel ser på tilstanden ”Sepsis som skyldes *Staphylococcus Aureus*”, så må man først gå til kapittel I – ”Visse infeksjonssykdommer og parasittsykdommer (A00 – B99)”, så til tretegnskoden A41 som heter ”Annen sepsis”, og så se videre derfra til firetegnskoden A41.5 som da spesifiserer at det er ”Sepsis som skyldes *Staphylococcus Aureus*”.

### 3.4 ATC-systemet

Til registrering av antibiotikaterapien som ble gitt under studien, ble ATC klassifikasjonssystemet benyttet. ATC står for Anatomical Therapeutic Classification System, og er et system for klassifisering av legemidler. Systemet ble videreutviklet fra et eldre system av norske forskere, og metodologien ble presentert første gang i 1976. I 1982 ble The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology etablert, som en enhet ved Divisjon for Epidemiologi ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt i Oslo, og i 1996 ble det koblet direkte til WHO sitt hovedkontor i Geneve<sup>47</sup>. Senteret har som oppgave å utvikle og vedlikeholde ATC klassifikasjonssystemet med DDD<sup>31</sup>. DDD står for Definerte Døgndoser, og er definert som den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdose for et legemiddel brukt for sin hovedindikasjon hos en voksen. DDD brukes i statistiske beregninger da det er behov for å ha både et verktøy for klassifisering av legemidlene som skal måles, samt en måleenhet for selve målingen. DDD er altså måleenheten<sup>47</sup>.

Formålet med systemet er å ha et verktøy som blant annet kan brukes til å hente ut statistikk på legemiddelforbruk, for så å kunne bruke denne statistikken til sammenligning mellom ulike land og å kunne bidra til forbedringer innen legemiddelbruk. ATC anbefales i dag brukt av WHO<sup>47</sup>.

ATC er et hierarkisk system for klassifisering av legemidler, og det er basert på hvor i kroppen legemidlene virker, hvilke sykdommer legemidlene brukes for, hvordan legemidlene virker og deres kjemiske struktur. Det er per i dag inndelt i fem nivåer, og et eksempel på hvordan inndelinger ser ut er slik:

J	Antiinfektiva til systemisk bruk
J 01	Antibakterielle midler til systemisk bruk
J 01 D	Andre betalaktam-antibakterielle midler
J 01 D C	Andregenerasjons cefalosporiner
J 01 D C 02	Cefuroksim

### **3.5 Praktisk utførelse av studien**

Da Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern hadde skiftet datasystem viste det seg vanskelig å hente ut en elektronisk liste over positive blodkulturer fra 2006. I stedet for ble den såkalte ”fryseboka” fra Bakteriologisk Laboratorium på avdelinga benyttet – her blir alle positive blodkulturer, også antatte forurensede prøver, registrert med prøvenummer (RID), dato for nedfrysning, bakteriestamme, fødselsnummer og frysnummer. Alle positive blodkulturer blir frosset ned, og denne boka er referansen for de nedfryste prøvene. Disse dataene ble så brukt til å lete fram en innsannet kopi av arbeidsskjemaet i et eget program på utvalgte PC-er på avdelingen.

Arbeidsskjemaene inneholder fullt navn og personnummer, så disse ble brukt som utgangspunkt for fremhenting av elektroniske pasientjournaler i journalsystemet DIPS på UNN. Alt arbeid med datainnsamling ble således gjennomført elektronisk på en pc på Mikrobiologisk avdeling tilknyttet UNN sitt nettverk.

### **3.6 Databearbeidelse**

Data som ble innsamlet ble lagt direkte inn i en Microsoft Access database utarbeidet av Klinisk forskningssenter ved UNN til tilsvarende prosjekt utført i 2005. Da de samme data skulle samles inn, ble det ikke gjort større endringer på denne.

Data fra databasen ble så analysert i Microsoft Access versjon 15.0 (SPSS inc.) for Microsoft Windows på isolert PC.

### 3.7 Variabler registrert

Data som ble innhentet fra arbeidsskjemaene fra Mikrobiologisk avdeling:

- Dato for prøvetaking (dd.mm.yyyy)
- Dato for besvart mikroskopifunn (dd.mm.yyyy)
- Dato for preliminær resistens og identifisering (dd.mm.yyyy)
- Dato for definitiv resistens når beskjed gitt muntlig (dd.mm.yyyy)
- Bakterie identifisert
- Resistensbestemmelse (sensitiv/ intermediær/ resistent)
- Om variablene over ble svart ut per telefon eller elektronisk

Data som ble innhentet fra elektroniske pasientjournaler i DIPS:

- Pasientens kjønn (M/ K)
- Pasientens fødselsdato (dd.mm.yyyy)
- Alder ved innleggelse
- Dato for innleggelse (dd.mm.yyyy)
- Dato for infeksjonsstart (dd.mm.yyyy)
- Utskrivelsesdato (dd.mm.yyyy)
- Utfall av episoden (utskrevet død/ utskrevet i livet)
- Hovedtilstand og andre tilstander registrert i epikrisen for episoden (ICD-10 koder)
- Legemiddelallergi
- Serumkreatinin
- Dato for definitiv resistens når den kun var gitt skriftlig (dd.mm.yyyy)
- Antibiotikaterapi:
  - ATC- kode
  - Administrasjonsmåte (intravenøst IV eller peroralt PO)
  - Dato for start og slutt av behandling (dd.mm.yyyy)

I alle journalene bortsett fra de aller første fra januar 2006 var legemiddelcardex innscannet i DIPS og var dermed tilgjengelig. For de få fra begynnelsen av januar ble behandlerdokumentasjon, sykepleierdokumentasjon og epikriser brukt som kilde til registreringen av antibiotikabehandlingen.

Alle data ble registrert direkte inn i databasen som senere ble brukt til analysering av dataene. Dette ble gjort for å gjøre registreringen mer effektiv, samt å unngå overføringsfeil både til



skriftlige registreringsskjema, samt fra skjema til databasen. Et registreringsskjema (se vedlegg 1) ble før innsamlingsperioden startet utarbeidet, men ble kun brukt i noen få tilfeller. Den direkte elektroniske registreringen gjorde det også enklere å se hva som manglet av data på hver enkelt pasient i databasen før analyseringen.

### **3.8 Anonymisering**

Alle data ble fullstendig anonymisert i databasen. For hver ny episode ble det laget et referansenummer på en manuell liste som identifiserte den enkelte pasienten. Kun referansenummeret og fødselsår ble brukt i databasen, slik at alle pasienter ble fullstendig anonymisert. Listen med referansenummer, pasientnavn og personnummer ble oppbevart adskilt fra databasen. Den ble så, etter at innsamlingsarbeidet var avsluttet, oppbevart innelåst og utilgjengelig for andre enn undertegnede som utførte innsamlingen. Listen ble ved prosjektets slutt makulert.

Data ble under innsamlingen lagt direkte inn i databasen. Denne ble oppbevart på eget lagringsmedium, samt på pc med eget passord på og inne på låst kontor i den adgangsregulerte mikrobiologiske avdelingen under selve arbeidet.

### **3.9 Etikk**

Denne studien er en retrospektiv studie. Det ble ikke hentet inn samtykkeerklæring fra pasienter som det ble benyttet data fra i studien. Det å skulle hente inn data fra pasienters journaler der pasienten selv ikke har samtykket vil alltid ha mange etiske betenkeligheter. Samtidig må man betrakte de data som skal hentes inn. I denne studien ble det kun registrert hvilke type antibiotika pasientene har stått på ved ulike tidspunkter i sykdomsperioden, altså ingen andre sider ved deres sykdomsbehandling annet enn ICD 10- kodene registrert i epikrisene. Det ville også være en stor arbeidsoppgave, samt også en mulig belastning for pasientene, å skulle kontakte dem for innhenting av samtykke. En andel av pasientene vil i tillegg heller ikke være i live i dag.

Studiens problemstillinger ville likevel være å få besvart uten samtykkeinnhenting, og alle personidentifiserbare opplysninger ble aidentifisert ved registreringen og ved studiens slutt fullstendig anonymisert.

I og med at denne studien ikke er en utprøving av nye behandlingsformer, vil den ikke være fremleggelsespliktig for Regional Etisk Komité (REK). Prosjektet ble allikevel meldt inn til REK

Nord-Norge for å få deres vurdering av studien. De hadde ingen anmerkninger utenom at prosjektet falt utenfor deres mandat.

### **3.10 Godkjenning og personvern**

Undertegnede var under hele prosjektperioden ansatt på Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern for å utføre dette kvalitetssikringsprosjektet for avdelingen.

Behandling av personopplysninger i forbindelse med et forskningsprosjekt er unntatt fra konsesjonsplikt etter personopplysningslovens § 33 første ledd dersom prosjektet er tilrådd av personvernombud <sup>48</sup>.

Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD), personvernombud for forsker- og studentprosjekt som gjennomføres ved alle universitetene, de statlige, de vitenskapelige og de private høyskolene, en rekke helseforetak og andre forskningsinstitusjoner, og det regionale personvernombudet for UNN, Per Bruvold, har begge gitt sin tilråding til at prosjektet kunne gjennomføres i sin planlagte form uten anmerkninger.

## 4 Resultater

### 4.1 Episoder

#### 4.1.1 Inkluderte episoder

Det ble i løpet av studien registrert 341 episoder med positive blodkulturer. Av disse ble 57 (16,7 %) episoder definert som forurensning, og dermed ekskludert. Det ble i tillegg ekskludert 8 episoder på grunn av at mikrobiologisk arbeidsskjema ikke ble funnet.

Totalt 276 episoder med reell bakteriemi ble inkludert i studien

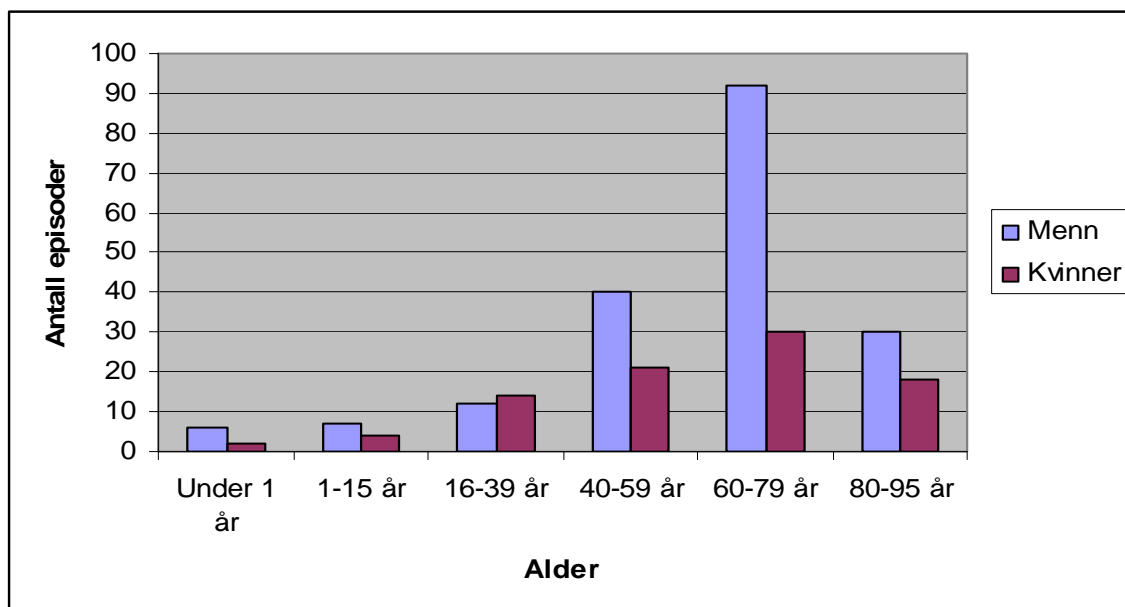
#### 4.1.2 Alders- og kjønnsfordeling

Materialet bestod av totalt 276 reelle bakteriemier. Av disse var det 187 menn i alderen 0-93 år, og 89 kvinner i alderen 0-95 år. For menn var medianen 68 år, mens den for kvinner var 62 år. Tabell 1 og figur 3 viser hele alders- og kjønnsfordelingen for episodene med reelle bakteriemier.

**Tabell 1: Alders- og kjønnsfordeling for episoder med reelle bakteriemier (n=276).**

		Alder						
		Under 1 år	1-15 år	16-39 år	40-59 år	60-79 år	80-95 år	Totalt
Menn	Antall episoder	6	7	12	40	92	30	187
	(%)	(2,2)	(2,5)	(4,3)	(14,5)	(33,3)	(10,9)	(67,8)
Kvinner	Antall episoder	2	4	14	21	30	18	89
	(%)	(0,7)	(1,4)	(5,1)	(7,6)	(10,9)	(6,5)	(32,2)
Totalt	Antall episoder	8	11	26	61	122	48	276
	(%)	(2,9)	(4,0)	(9,4)	(22,1)	(44,2)	(17,4)	(100,0)

Kommentar: % = % av totalantallet



Figur 3: Alders- og kjønnsfordeling for episoder med reelle bakteriemier (n=276).

### 4.1.3 Nosokomiale episoder

Det ble registrert 113 (40,9 % av de reelle episodene) nosokomiale episoder, hvorav 86 episoder (76,1 %) var hos menn, og 27 episoder (23,9 %) var hos kvinner. Dette utgjorde 46 % (86 av 187) av alle episodene med reell bakteriemi hos menn, og 30,3 % (27 av 89) av alle episodene med reell bakteriemi hos kvinner

For alders- og kjønnsfordeling for nosokomiale episoder, se tabell 2.

Tabell 2: Alders- og kjønnsfordeling for nosokomiale episoder (n=113).

		Alder						Totalt
		Under 1 år	1-15 år	16-39 år	40-59 år	60-79 år	80-95 år	
Menn	Antall episoder	4	2	5	18	47	10	86
	(%)	(3,5)	(1,8)	(4,4)	(15,9)	(41,6)	(8,8)	(76,1)
Kvinner	Antall episoder	1	1	7	7	9	2	27
	(%)	(0,9)	(0,9)	(6,2)	(6,2)	(8,0)	(1,8)	(23,9)
Totalt	Antall episoder	5	3	12	25	56	12	113
	(%)	(4,4)	(2,7)	(10,6)	(22,1)	(49,6)	(10,6)	(100,0)

Kommentar: % = % av totalantallet

#### 4.1.4 Nyrefunksjon

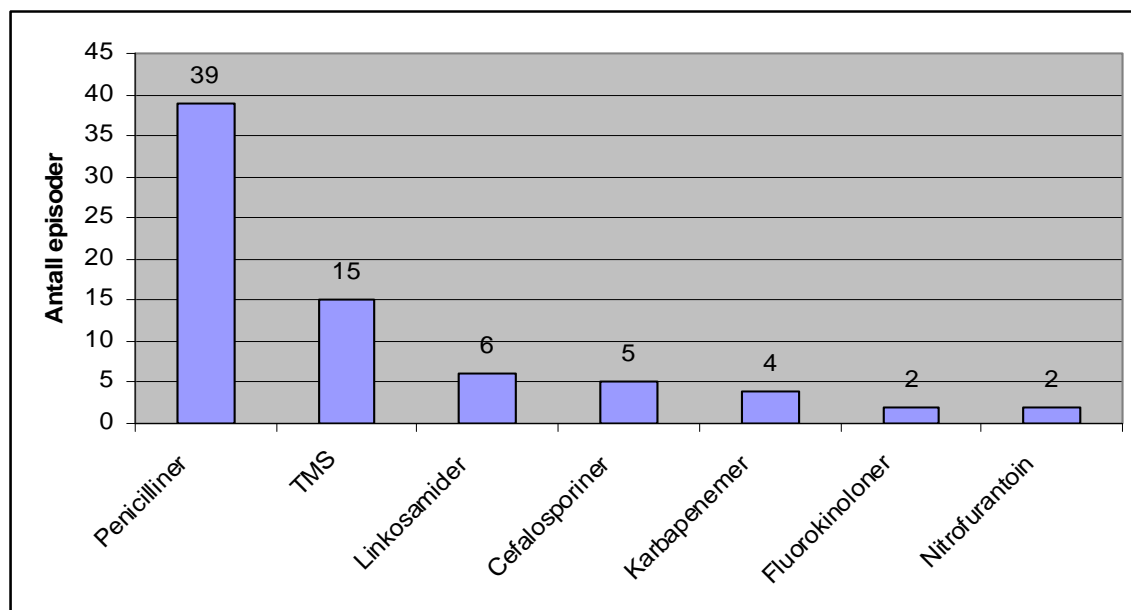
I 80 (29 %) av episodene med reell bakteriemi var det registrert at pasienten hadde forhøyede kreatininverdier ved innleggelse eller nærmeste blodprøve tatt ved sykdomsutbrudd. 46 av disse episodene hadde diagnosen akutt eller kronisk nyresvikt registrert i epikrisen.

Totalt var 48 av episodene med forhøyede kreatininverdier registrert med en eller flere av følgende diagnoser: akutt eller kronisk nyresvikt, nyrebetennelse og annen nyresykdom.

I 6 av episodene var ikke kreatininverdien registrert i journalen, epikrisen eller i laboratorieresultater.

#### 4.1.5 Allergi mot antibiotika

Allergi mot ett eller flere antibiotika ble registrert i 50 (18,1 %) episoder. I 19 episoder ble det registrert allergi mot to antibiotika, mens det i 4 episoder ble det registrert allergi mot tre ulike antibiotika. For hvilke antibiotika det ble registrert allergi mot, se figur 4.



Figur 4 : Type antibiotikum og antall episoder registrert med allergi mot.

#### **4.1.6 Registrerte diagnosekoder**

##### **Sepsis**

I 64 (23,2 %) av episodene var sepsis registrert som hoveddiagnose. I 170 (61,6 %) av episodene var sepsis registrert som en av diagnosene i epikrisen.

##### **Bakteriemi**

I 6 (2,2 %) av episodene var bakteriemi registrert som en diagnose i epikrisen.

##### **Kreft**

I 84 (30,4 %) av episodene var det registrert en eller flere kreftdiagnoser i epikrisen.

Det var registrert 12 episoder med lymfatisk leukemi, 5 episoder med myelomatose og 5 episoder med myelogen leukemi.. Det ble i 17 av episodene registrert kreft i fordøyelseskanalen, i 16 av episodene kreft i nyre og urinveier og i 5 av episodene kreft i luftveiene.

11 av disse episodene var polymikrobielle. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med kreft i epikrisen.

##### **Diabetes mellitus**

I 31 (11,2 %) av episodene var diagnosen diabetes mellitus registrert i epikrisen, hvorav 22 av tilfellene var diabetes mellitus type II, 8 av tilfellene var diabetes mellitus type I og 1 av tilfellene var diabetes mellitus under svangerskap.

##### **Pneumoni**

I 11 (4,0 %) av episodene var pneumoni registrert som hoveddiagnose i epikrisen.

I 35 (12,0 %) av episodene var pneumoni registrert som en av diagnosene i epikrisen.

De hyppigst identifiserte bakteriene blant pasientene som hadde registrert pneumoni som en diagnose i epikrisen, var *Streptococcus pneumoniae* og *Escherichia coli*. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier.

##### **Hypertensjon**

I 28 (10,2 %) av episodene var det registrert diagnosen hypertensjon i epikrisen, hvor 24 var essensiell (primær) hypertensjon, og 4 episoder var sekundær hypertensjon.

### **Iskemisk hjertesykdom**

I 27 (9,8 %) av episodene var det registrert en eller flere iskemiske hjertesykdommer i epikrisen. Det var 7 tilfeller av angina pectoris, 15 tilfeller av akutt hjerteinfarkt og 14 tilfeller av kronisk iskemisk hjertesykdom. 2 av episodene var polymikrobielle. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med iskemisk hjertesykdom.

### **Atrieflimmer og atrieflutter**

I 27 (9,8 %) av episodene var det registrert diagnosen atrieflimmer og atrieflutter i epikrisen.

### **Komplikasjoner til kirurgisk behandling**

Det var registrert totalt 25 (9,1 %) episoder med komplikasjoner til kirurgisk behandling i epikrisen. 19 av disse var komplikasjonene var infeksjon etter inngrep, 4 var infeksjon og betennelsesreaksjon som skyldes innretninger, implantater og transplantater i hjerte og blodkar. 3 av episodene var polymikrobielle. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med komplikasjoner til kirurgisk behandling i epikrisen.

### **Urinveisinfeksjon**

I 17 (6,2 %) av episodene var det registrert diagnosen urinveisinfeksjon i epikrisen.

### **Endokarditt**

I 14 (5,1 %) av episodene var det registrert diagnosen endokarditt i epikrisen. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med endokarditt registrert i epikrisen.

### **Forstyrrelser i galleblære, galleveier og bukspyttkjertel**

I 12 (4,4 %) av episodene var det registrert diagnosen forstyrrelser i galleblære, galleveier eller bukspyttkjertel i epikrisen. Det var registrert 9 tilfeller av kolangitt, 4 tilfeller av akutt galleblærebetennelse, 2 tilfeller av obstruksjon av gallegang og 2 tilfeller av akutt pankreatitt. 1 av episodene var polymikrobiell. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med forstyrrelser i galleblære, galleveier eller bukspyttkjertel.

### **Hjerneslag**

I 10 (3,6 %) av episodene var det registrert diagnosen hjerneslag i epikrisen.

## Urolitiasis

I 9 (3,3 %) av episodene var det registrert diagnosen sten i nyre og urinleder i epikrisen.

3 av episodene var polymikrobielle. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med urolitiasis.

## Tilstander knyttet til kortvarig svangerskap og lav fødselsvekt

I 4 (1,5 %) av episodene var det registrert diagnoser tilknyttet kortvarig svangerskap og lav fødselsvekt i epikrisen. Det var 1 tilfelle med ekstremt lav fødselsvekt (fødselsvekt 750-999g), 2 tilfeller av annen lav fødselsvekt (fødselsvekt 1500-1999g), 1 tilfelle av annen lav fødselsvekt (fødselsvekt 2000-2499g) og 1 tilfelle av ekstrem immaturitet (født før 28 uke av svangerskapet). 1 av episodene var polymikrobiell. Se vedlegg 2 for oversikt over identifiserte bakterier til episodene med tilstander knyttet til kortvarig svangerskap og lav fødselsvekt.

### 4.1.7 Utfall

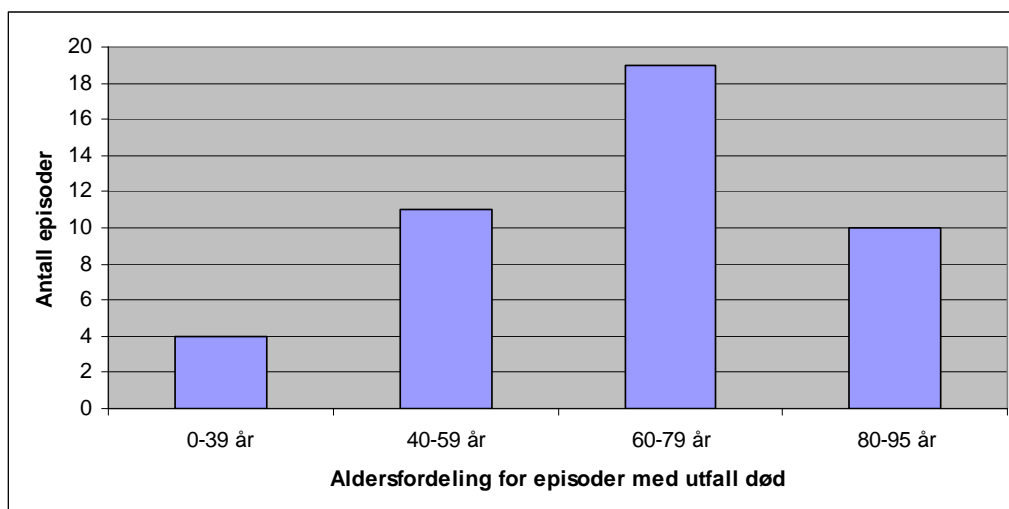
Den totale mortalitetsraten for studien var 15,9 % (44 av 276 episoder). Andelen kvinner av disse var 34,1 % (15 av 44 episoder), og andelen menn var 65,1 % (29 av 44 episoder).

Den totale mortalitetsraten for kvinner var på 16,9 %, mens den for menn var på 15,5 %.

Den totale mortalitetsraten for nosokomiale episoder var 17,7 % (20 av 113 episoder).

Den totale mortalitetsraten for bakteriemier ervervet utenfor sykehus var 14,7 % (24 av 163 episoder).

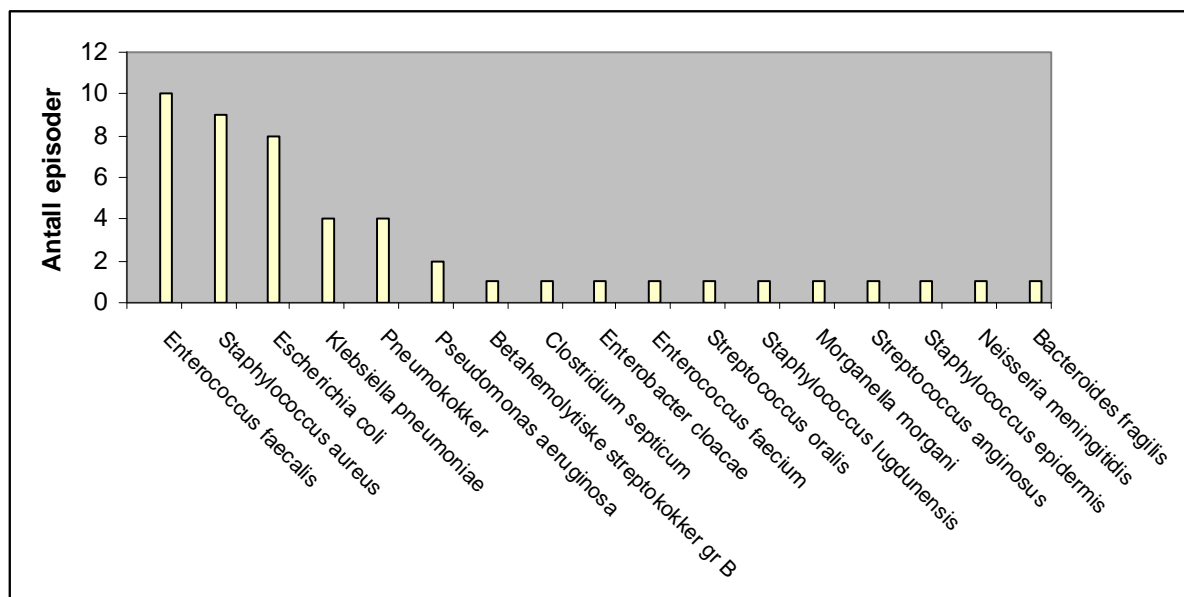
Figur 5 viser aldersfordelingen for episodene med utfall død.



Figur 5: Aldersfordeling for episoder med utfall død (n= 44).



Figur 6 viser hvilke bakterier som ble identifisert i blodkulturen hos pasientene som ble utskrevet død. Det var totalt 5 polymikrobielle episoder.



Figur 6 : Bakterier isolert fra blodkultur hos pasienter utskrevet død (n=44).

13,6 % (6 av 44 episoder) av alle pasienter som ble utskrevet død døde i løpet av det første døgnet etter taking av blodkultur. Dette utgjorde totalt 2,2 % av det totale antallet episoder med reell bakteriemi.

Tabell 3 viser hvilke bakterier som ble identifisert i blodkulturene tatt hos de pasientene som døde innen et døgn etter at blodkulturen ble tatt.

**Tabell 3: Bakterier isolert fra blodkultur hos pasienter som døde i løpet av det første døgnet etter blodkulturtaking (n=6).**

Bakterie	Antall episoder	%
<i>Clostridium septicum</i>	1	16,7
Betahemolytiske streptokokker gr B	1	16,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	16,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	16,7
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	16,7
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	16,7
<b>Totalt</b>	<b>6</b>	<b>100,0</b>

## 4.2 Etiologi

### 4.2.1 Etiologi ved forurensninger

57 episoder ble ekskludert da blodkulturene var forurensede. 54 av disse var monobakterielle, mens 3 var forurenset med to ulike bakterier. Etiologien til bakteriene funnet i monobakterielle episoder med forurensede prøver er vist i vedlegg 3.

### 4.2.2 Etiologi ved bakteriemi

248 (89,9 %) av episodene med reelle bakteriemier var monobakterielle. Av disse var 110 (44,4 %) episoder bakteriemier forårsaket av gram negative bakterier, mens 138 (55,6 %) episoder var bakteriemier forårsaket av gram positive bakterier.

78 (31,5 %) av de monobakterielle episodene var nosokomiale, og av disse var det 17 (6,9 %) episoder som endte med utfall død. Det ble her totalt identifisert 39 ulike bakteriearter. Se tabell 4 og tabell 5 for oversikt over identifiserte bakterier og hvor mange episoder de forekom i.

**Tabell 4: Identifiserte bakteriearter i monobakterielle bakteriemier med gram negative bakterier.**

	Totalt antall episoder		Antall episoder med utfall Død		Ant nosokomiale episoder		Ant nosokomiale episoder m/ utfall død	
Bakterieart	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)
<i>Escherichia coli</i>	50	(45,5)	4	(50,0)	13	(46,4)	2	(33,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	(13,6)	1	(12,5)	6	(21,4)	1	(16,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	(6,4)	2	(25,0)	4	(14,3)	2	(33,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	(6,4)			1	(3,6)		
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	(3,6)			2	(7,1)		
<i>Proteus mirabilis</i>	3	(2,7)						
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	(2,7)						
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	(2,7)	1	(12,5)	2	(7,1)	1	(16,7)
Andre*	18	(16,4)						
<b>Totalt</b>	<b>110</b>	<b>(100)</b>	<b>8</b>	<b>(100)</b>	<b>28</b>	<b>(100)</b>	<b>6</b>	<b>(100)</b>

\* Andre: *Salmonella schwarzengrund*(n=1), *Enterobacter amingenus*(n=1), *Cirubacter freudii*(n=2), *Moraxella nonliquefaciens*(n=1), *Enterobacter* spp(n=1), *Clostridium septicum*(n=1), *Bacteroides* sp (n=3), *Salmonella enteritidis*(n=1), *Klebsiella* sp.(n=1), *Serratia marcescens*(n=1), *Campylobacter jejuni*(n=1), *Capnocytophaga sputi*(n=1), *Pasteurella multocida*(n=1), *Morganella morganii*(n=1), *Neisseria meningitidis*(n=1)

**Tabell 5: Identifiserte bakteriearter i monobakterielle bakteriemier med gram positive bakterier.**

Bakterieart	Totalt ant. episoder	Ant. episoder med utfall død	Ant. Nosokomiale episoder	Ant nosokomiale episoder m/ utfall død
	Antall (%)	Antall %	Antall %	Antall %
<i>Staphylococcus aureus</i>	43 (31,2)	8 (34,8)	14 (28,0)	1 (9,1)
Koagulase negative stafylokokker	25 (18,1)	1 (4,3)	14 (28,0)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	21 (15,2)	11 (47,8)	14 (28,0)	9 (81,8)
Pneumokokker	16 (11,6)	2 (8,7)	2 (4,0)	1 (9,1)
Betahemolytiske streptokokker*	13 (9,4)		4 (8,0)	
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (2,9)		1 (2,0)	
<i>Streptococcus anginosus</i>	2 (1,4)	1 (4,3)		
<i>Streptococcus mitis</i>	3 (2,2)		1 (2,0)	
Andre**	11 (8,0)			
<b>Totalt</b>	<b>138 (100)</b>	<b>23 (100)</b>	<b>50 (100)</b>	<b>11 (100)</b>

\*: Ikke typebestemt (n=6), gruppe B (n=3), gruppe A (n=2) og gruppe G (2)

\*\* Andre:

*Actinobaculum schaalii* (n=1), *Enterococcus casseliflavus* (n=1), *Streptococcus salivarius* (n=1), *Lactobacillus* sp. (n=1), *Enterococcus gallinarum* (n=1), *Streptococcus oralis* (n=2), *Staphylococcus lugdunensis* (n=1), *Listeria monocytogenes* (n=1)

28 (10,2 %) episoder var polymikrobielle. 26 av disse var forårsaket av to bakteriearter, 1 var forårsaket av 4 bakteriearter, og 1 var forårsaket av 5 ulike bakteriearter.

9 (32,1 %) av de polymikrobielle episodene var nosokomiale, 4 av episodene hadde utfallet død, og 1 episode var nosokomial med utfallet død.

Etiologien til de identifiserte bakteriearter i de polymikrobielle episodene kan sees i vedlegg 4.

### 4.2.3 Resistensbestemmelser

Det ble utført definitiv resistensbestemmelse på 308 ulike bakterier, og det var 1 bakterie der det ikke var nok materiale igjen til å kunne resistensbestemme. Resistensbestemmelsene som ble utført på gram negative bakterier er vist i vedlegg 5. Resistensbestemmelsen for den hyppigst forekommende bakterien blant de gram negative, *Escherichia coli*, er også vist i vedlegg 6. Resistensbestemmelsene som ble utført på gram positive bakterier er vist i vedlegg 7. Resistensbestemmelsen for den hyppigst forekommende bakterien blant de gram positive, *Staphylococcus aureus*, er vist i vedlegg 8.

### 4.3 Endring i antibiotikaterapi

I 48 (17,4 %) episoder stod pasienten allerede på antibiotika før blodkulturen ble tatt. I registreringsperiode I (0-12hr etter taking av blodkultur) ble det registrert endring i antibiotikabehandlingen i 195 (70,7 %) av episodene.

Det ble ringt ut mikroskopifunn i 274 (99,3 %) av de 276 episodene, og det var i 2 tilfeller ikke registrert hverken skriftlig eller muntlig overbringelse av mikroskopifunn.

I 148 av episodene ble det ringt ut et grampositivt svar på mikroskopifunnet, mens det i 116 av episodene ble ringt ut et gramnegativt svar på mikroskopifunnet. Det var 10 episoder med flere bakterier i den positive blodkulturen.

I registreringsperiode II (etter besvart mikroskopifunn) ble det registrert endringer i antibiotikaterapien i 94 (34,3 %) av de 274 episodene.

Den preliminnære resistensen ble overbrakt i 270 (97,8 %) av de 276 episodene.

I 268 av de 270 episodene ble beskjed gitt telefonisk, mens det i 2 av episodene ble gitt skriftlig beskjed. I registreringsperiode III (etter preliminær resistensbestemmelse) ble det registrert endringer i antibiotikaterapien i 100 (37,0 %) av de 270 episodene.

Den definitive resistensbestemmelsen (registreringsperiode IV) ble registrert i 274 av de 276 episodene. I 64 tilfeller ble den gitt per telefon, mens den i 210 tilfeller kun ble gitt skriftlig. I alle tilfellene der den definitive resistensbestemmelsen ble gitt per telefon ble det også gitt ut skriftlig beskjed.

Det ble etter definitiv resistensbestemmelse registrert endringer i antibiotikaterapien i 33 (12,0 %) av de 274 episodene. 14 av endringene kom etter telefonisk beskjed om definitiv resistens, mens 19 av endringene kom etter skriftlig beskjed.

Tabell 6 viser en oversikt over andelen av de ulike endringene av antibiotikaterapien i de ulike registreringsperiodene

**Tabell 6: Endring av antibiotikaterapi ved de ulike registreringsperiodene (I-IV).**

Endring **	Registreringsperiode*							
	I		II		III		IV	
	Antall episoder	(%)	Antall episoder	(%)	Antall episoder	(%)	Antall episoder	(%)
1	176	(90,3)	35	(37,2)	4	(4,0)	2	(6,1)
2	16	(8,2)	46	(48,9)	87	(87,0)	28	(84,8)
3	1	(0,5)	12	(12,8)	8	(8,0)	3	(9,1)
4	2	(1,0)	1	(1,1)	1	(1,0)		(0,0)
<b>Totalt</b>	<b>195</b>	<b>(100,0)</b>	<b>94</b>	<b>(100,0)</b>	<b>100</b>	<b>(100,0)</b>	<b>33</b>	<b>(100,0)</b>

\* Registreringsperiode:

**I:** Etter blodkulturtaking, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking

**II:** Etter at kliniker har fått svar på positiv mikroskopi/ gramfarging, men før tidspunkt III

**III:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og preliminær resistens, men før IV

**IV:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

\*\*Type endring:

**1:** Antibiotikabehandling initieres

**2:** Seponering av en eller flere antibiotika i pågående behandling, eventuelt med tillegg av nytt antibiotikum. Alternativt seponering av all pågående behandling for deretter å starte opp med ny antibiotikabehandling

**3:** Tillegg av antibiotikum til eksisterende behandling

**4:** Seponering av all behandling

## 4.4 Monoterapi i de ulike registreringsperiodene

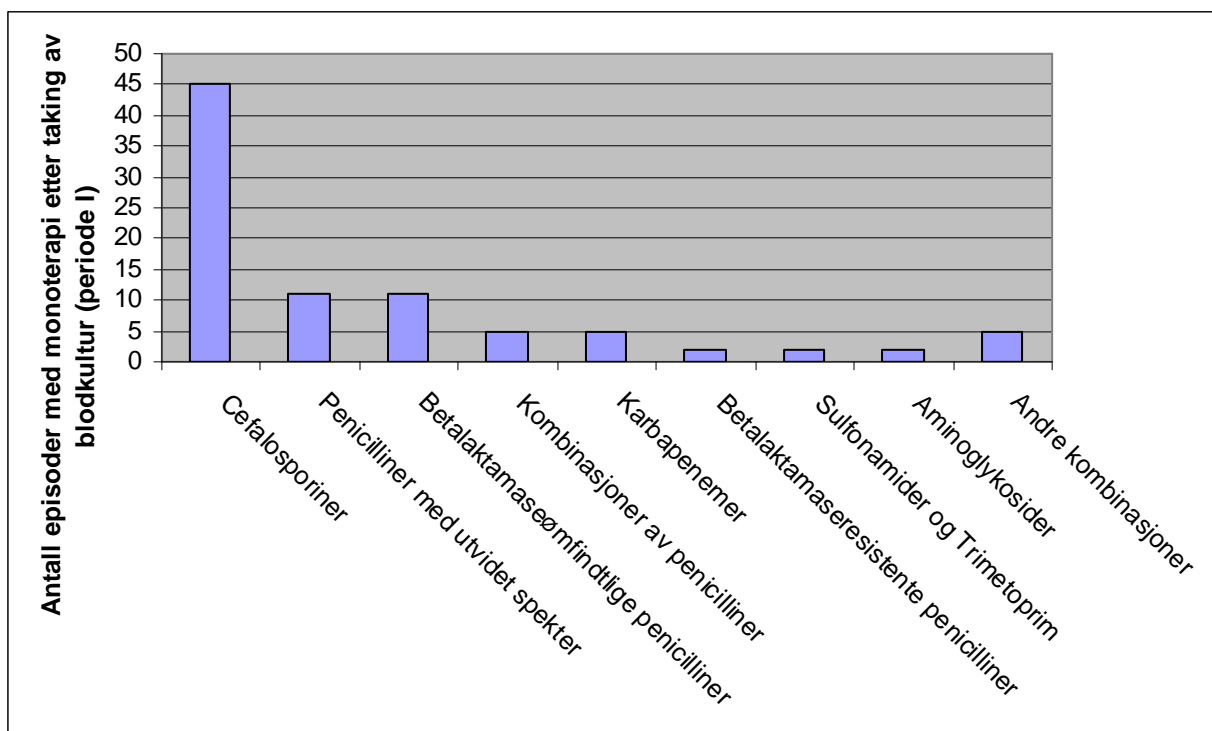
### 4.4.1 Monoterapi i registreringsperiode I

Det ble gitt monoterapi i 88 av de 276 (31,9 %) episodene i perioden etter taking av blodkultur (registreringsperiode 1).

Antibiotika benyttet som monoterapi i registreringsperiode I er vist i tabell 7 og figur 7, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 9.

**Tabell 7: Monoterapi av antibiotika benyttet i registreringsperiode I (n= 88).**

Monoterapi	Antall episoder (%)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>45 (51,1)</b>
Cefotaksim	30
Cefuroksim	13
Ceftazidim	1
Ceftriaxon	1
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>11 (12,5)</b>
Ampicillin	9
Pivmecillinam	1
Mecillinam	1
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>11 (12,5)</b>
Benzylpenicillin	
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>5 (5,7)</b>
Piperacillin + Tazobactam	5
<b>Karbapenemer</b>	<b>5 (5,7)</b>
Meropenem	4
Imipenem + Cilastatin	1
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>2 (2,3)</b>
Dikloksacillin	1
Kloksacillin	1
<b>Sulfonamider og Trimetoprim</b>	<b>2 (2,3)</b>
Trimetoprim	1
Sulfametoksazol + Trimetoprim	1
<b>Aminoglykosider</b>	<b>2 (2,3)</b>
Gentamycin	2
<b>Andre kombinasjoner</b>	<b>5 (5,7)</b>
Erytromycin	1
Klindamycin	1
Ciprofloxacin	1
Vankomycin	1
Linezolid	1
<b>Totalt</b>	<b>88 (100,0)</b>



Figur 7: Antibiotika benyttet i monoterapi i registreringsperiode I

#### 4.4.2 Monoterapi ved funn av gram negative bakterier

Det ble i 274 episoder ringt ut mikroskopisvar, og av disse var 116 gram negative. Av disse ble det gitt monoterapi til 56 (48,3 %) av episodene i registreringsperiode II – etter utringning av resultat etter gramfarging.

Hvilke grupper antibiotika som ble brukt er vist i tabell 8, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 10.

**Tabell 8: Monoterapi benyttet i registreringsperiode II ved funn av gram negative bakterier (n= 56).**

Monoterapi	Antall episoder (%)
Cefalosporiner	29 (51,8)
Penicilliner med utvidet spekter	8 (14,3)
Kombinasjoner av penicilliner	6 (10,7)
Fluorokinoloner	4 (7,1)
Karbapenemer	4 (7,1)
Andre kombinasjoner	5 (8,9)
<b>Totalt</b>	<b>56 (100,0)</b>

I registreringsperiode III ble det gitt monoterapi i 62 av de 111 (55,9 %) episodene med gram negative bakterier hvor preliminær resistensbestemmelse ble ringt ut.

Hvilke grupper antibiotika som ble brukt er vist i tabell 9, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 11.

**Tabell 9: Monoterapi benyttet i registreringsperiode III ved funn av gram negative bakterier (n= 62 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder (%)</b>
Cefalosporiner	30 (48,4)
Kombinasjoner av penicilliner	7 (11,3)
Fluorokinoloner	7 (11,3)
Penicilliner med utvidet spekter	5 (8,1)
Sulfonamider og trimetoprim	4 (6,5)
Karbapenemer	3 (4,8)
Aminoglykosider	2 (3,2)
Andre kombinasjoner	4 (6,5)
<b>Totalt</b>	<b>62 (100,0)</b>

I registreringsperiode IV ble det gitt monoterapi i 66 (56,9 %) av de 116 gram negative episodene hvor den definitive resistensbestemmelse ble gitt. Totalt av de 116 gram negative episodene ble det gitt skriftlig svar i 94 episoder, og svar per telefon i 22 episoder.

Hvilke grupper antibiotika som ble brukt er vist i tabell 10, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 12.

**Tabell 10: Monoterapi benyttet i registreringsperiode IV ved funn av gram negative bakterier (n= 66 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder (%)</b>
Cefalosporiner	20 (30,3)
Fluorokinoloner	17 (25,8)
Sulfonamider og trimetoprim	9 (13,6)
Penicilliner med utvidet spekter	7 (10,6)
Kombinasjoner av penicilliner	5 (7,6)
Karbapenemer	3 (4,5)
Andre kombinasjoner	5 (7,6)
<b>Totalt</b>	<b>66 (100,0)</b>

#### **4.4.3 Monoterapi ved funn av gram positive bakterier**

Det ble registrert 148 gram positive episoder. Av disse ble det gitt monoterapi til 63 (42,6 %) av episodene i registreringsperiode II – etter utringning av resultat etter gramfarging.

Hvilke grupper antibiotika som ble brukt er vist i tabell 11, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 13.



**Tabell 11: Monoterapi benyttet i registreringsperiode II ved funn av gram positive bakterier (n= 63).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
Cefalosporiner	22	(34,9)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	15	(23,8)
Betalaktamaseresistente penicilliner	7	(11,1)
Kombinasjoner av penicilliner	4	(6,3)
Karbapenemer	4	(6,3)
Penicilliner med utvidet spekter	3	(4,8)
Andre antibakterielle midler	3	(4,8)
Aminoglykosider	2	(3,2)
Andre kombinasjoner	3	(4,8)
<b>Totalt</b>	<b>63</b>	<b>(100,0)</b>

I registreringsperiode III (preliminær resistens) ble det gitt monoterapi i 67 (45,6 %) av de 147 episodene hvor preliminær resistensbestemmelse ble ringt ut.

Hvilke grupper antibiotika som ble brukt er vist i tabell 12, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 14.

**Tabell 12: Monoterapi benyttet i registreringsperiode III ved funn av gram positive bakterier (n= 67 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	19	(28,4)
Cefalosporiner	11	(16,4)
Betalaktamaseresistente penicilliner	11	(16,4)
Penicilliner med utvidet spekter	6	(9,0)
Glykopeptidantibakterielle midler	4	(6,0)
Kombinasjoner av penicilliner	3	(4,5)
Karbapenemer	3	(4,5)
Andre antibakterielle midler	3	(4,5)
Aminoglykosider	3	(4,5)
Linkosamider	2	(3,0)
Andre	2	(3,0)
<b>Totalt</b>	<b>67</b>	<b>(100,0)</b>

I registreringsperiode IV ble det gitt monoterapi i 75 (50,7 %) av de 148 gram positive episodene hvor den definitive resistensbestemmelse ble gitt. Totalt av de 148 gram negative episodene ble det gitt skriftlig svar i 112 episoder, og svar per telefon i 36 episoder.

Hvilke grupper antibiotika som ble brukt er vist i tabell 13, mens hvilke spesifikke antibiotika som ble brukt er vist i vedlegg 15.

**Tabell 13: Monoterapi benyttet i registreringsperiode IV ved funn av gram positive bakterier (n= 75).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder (%)</b>
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	18 (24,0)
Cefalosporiner	10 (13,3)
Betalaktamaseresistente penicilliner	18 (24,0)
Penicilliner med utvidet spekter	7 (9,3)
Glykopeptidantibakterielle midler	3 (4,0)
Karbapenemer	3 (4,0)
Andre antibakterielle midler	3 (4,0)
Aminoglykosider	2 (2,7)
Sulfonamider og Trimetoprim	3 (4,0)
Fluorokinoloner	2 (2,7)
Linkosamider	4 (5,3)
Andre	2 (2,7)
<b>Totalt</b>	<b>75 (100,0)</b>

## 4.5 Kombinasjonsterapi i de ulike registreringsperiodene

### 4.5.1 Kombinasjonsterapi i registreringsperiode I

Det ble gitt en kombinasjon av to ulike antibiotika i 94 (34,1 %) av de 276 episodene i perioden etter taking av blodkultur. Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 14, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 16.

Det ble gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 13 (4,7 %) av de 276 episodene i perioden etter taking av blodkultur. For hvilke antibiotika som ble benyttet, se vedlegg 17.

**Tabell 14: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode I (n=94).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder (%)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	& Aminoglykosider	28 (29,8)
Cefalosporiner	& Imidazolderivater	23 (24,5)
Aminoglykosider	& Penicilliner med utvidet spekter	17 (18,1)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	& Linkosamider	4 (4,3)
Cefalosporiner	& Aminoglykosider	3 (3,2)
Penicilliner med utvidet spekter	& Sulfonamider og trimetoprim	2 (2,1)
Imidazolderivater	& Aminoglykosider	2 (2,1)
Andre kombinasjoner		15 (16,0)
<b>Totalt</b>		<b>94 100</b>

### 4.5.2 Kombinasjonsterapi ved funn av gram negative bakterier

Det ble i registreringsperiode II (etter besvart mikroskopifunn) ringt ut 116 gram negative mikroskopifunn. Av disse ble det gitt kombinasjonsterapi i 27 (23,3 %) av episodene.

Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 15, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 18.

Det ble i samme periode gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 6 (5,2 %) av episodene.

Hvilke antibiotika som ble gitt er vist i vedlegg 19.

**Tabell 15: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode II ved gram negative bakterier (n= 27).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder	%
Penicilliner med utvidet spekter	& Aminoglykosider	7	(25,9)
Cefalosporiner	& Aminoglykosider	4	(14,8)
Cefalosporiner	& Imidazolderivater	4	(14,8)
Cefalosporiner	& Penicilliner med utvidet spekter	3	(11,1)
Cefalosporiner	& Fluorokinoloner	2	(7,4)
Andre kombinasjoner		7	(25,9)
<b>Totalt</b>		<b>27</b>	<b>(100)</b>

Det ble i registreringsperiode III gitt 111 svar på preliminær resistens hos gram negative bakterier. Av disse ble det gitt kombinasjonsterapi i 25 (22,5 %) av episodene.

Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 16, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 20.

Det ble i samme periode gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 5 (4,5 %) av episodene.

Hvilke antibiotika som ble gitt er vist i vedlegg 21.

**Tabell 16: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode III mot gram negative bakterier (n= 25).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder	(%)
Cefalosporiner	& Aminoglykosider	12	(48,0)
Cefalosporiner	& Imidazolderivater	5	(20,0)
Penicilliner med utvidet spekter	& Aminoglykosider	2	(8,0)
Sulfonamider og Trimetoprim	& Aminoglykosider	2	(8,0)
Andre kombinasjoner		4	(16,0)
<b>Totalt</b>		<b>25</b>	<b>(100)</b>

Det ble i registreringsperiode IV gitt 116 svar på definitiv resistens hos gram negative bakterier.

Av disse ble det gitt kombinasjonsterapi i 17 (14,7 %) av episodene.

Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 17, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 22.

Det ble i samme periode gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 3 (2,6 %) av episodene.

Hvilke antibiotika som ble gitt er vist i vedlegg 23.

**Tabell 17: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode IV mot gram negative bakterier (n= 17).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder	%
Cefalosporiner	& Aminoglykosider	6	35,3
Cefalosporiner	& Imidazolderivater	2	11,8
Andre kombinasjoner		9	52,9
<b>Totalt</b>		<b>17</b>	<b>100</b>

### 4.5.3 Kombinasjonsterapi ved funn av gram positive bakterier

Det ble i registreringsperiode II ringt ut 148 gram positive mikroskopifunn. Av disse ble det gitt kombinasjonsterapi i 44 (29,7 %) av episodene.

Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 18, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 24.

Det ble i samme periode gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 11 (7,4 %) av episodene.

Hvilke antibiotika som ble gitt er vist i vedlegg 25.

**Tabell 18: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode II mot gram positive bakterier (n= 44).**

Kombinasjonsterapi			Antall episoder (%)
Cefalosporiner	&	Imidazolderivater	7 (15,9)
Betalaktamaseresistente penicilliner	&	Aminoglykosider	7 (15,9)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	&	Aminoglykosider	6 (13,6)
Penicilliner med utvidet spekter	&	Aminoglykosider	5 (11,4)
Cefalosporiner	&	Linkosamider	3 (6,8)
		Betalaktamaseresistente	
Cefalosporiner	&	penicilliner	3 (6,8)
Cefalosporiner	&	Aminoglykosider	2 (4,5)
Cefalosporiner	&	Karbapenemer	2 (4,5)
Penicilliner med utvidet spekter	&	Sulfonamider og trimetoprim	2 (4,5)
Andre kombinasjoner			7 (15,9)
<b>Totalt</b>			<b>44 100</b>

Det ble i registreringsperiode III gitt 147 svar på preliminær resistens hos gram positive bakterier. Av disse ble det gitt kombinasjonsterapi i 62 (42,2 %) av episodene.

Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 19, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 26.

Det ble i samme periode gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 9 (6,1 %) av episodene.

Hvilke antibiotika som ble gitt er vist i vedlegg 27.

**Tabell 19: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode III mot gram positive bakterier (n= 62).**

Kombinasjonsterapi			Antall episoder (%)
Betalaktamaseresistente penicilliner	&	Aminoglykosider	13 (21,0)
Penicilliner med utvidet spekter	&	Aminoglykosider	9 (14,5)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	&	Aminoglykosider	5 (8,1)
Linkosamider	&	Andre antibakterielle midler*	4 (6,5)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	&	Linkosamider	4 (6,5)
Cefalosporin	&	Aminoglykosider	3 (4,8)
Cefalosporin	&	Imidazolderivater	3 (4,8)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	&	Betalaktamaseresistente penicilliner	2 (3,2)
Karbapenemer	&	Sulfonamider og Trimetoprim	2 (3,2)
Steroidantibakterielle midler	&	Andre antibakterielle midler*	2 (3,2)
Fluorokinoloner	&	Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	2 (3,2)
Linkosamider	&	Aminoglykosider	2 (3,2)
Cefalosporin	&	Penicilliner med utvidet spekter	2 (3,2)
Andre kombinasjoner			9 (14,5)
<b>Totalt</b>			<b>62 (100)</b>

\*Andre antibakterielle midler = Methenamin, Linezolid og Rifampicin

Det ble i registreringsperiode IV gitt 148 svar på definitiv resistens hos gram negative bakterier.

Av disse ble det gitt kombinasjonsterapi i 29 (19,6 %) av episodene.

Hvilken kombinasjonsterapi som ble gitt er vist i tabell 20, mens kombinasjonene av de spesifikke antibiotikaene er vist i vedlegg 28.

Det ble i samme periode gitt en kombinasjon av tre ulike antibiotika i 7 (4,7 %) av episodene.

Hvilke antibiotika som ble gitt er vist i vedlegg 29.

**Tabell 20: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode IV mot gram positive bakterier (n= 29).**

Kombinasjonsterapi			Antall episoder (%)
Betalaktamaseømfindtlige penicilliner	&	Aminoglykosider	4 (13,8)
Linkosamider	&	Fluorokinoloner	3 (10,3)
Penicilliner med utvidet spekter	&	Aminoglykosider	2 (6,9)
Betalaktamaseresistente penicilliner	&	Aminoglykosider	2 (6,9)
Betalaktamaseresistente penicilliner	&	Kombinasjoner av penicilliner	2 (6,9)
Linkosamider	&	Imidazolderivater	2 (6,9)
Aminoglykosider	&	Glykopeptidantibakterielle midler	2 (6,9)
Fluorokinoloner	&	Imidazolderivater	2 (6,9)
Andre kombinasjoner			10 (34,5)
<b>Totalt</b>			<b>29 (100)</b>

#### 4.6 Universitetssykehuset i Tromsø (2006) versus Universitetssykehuset i Tromsø (2002) og St. Olavs hospital (2002)

Tabell 21 viser forskjellen i andelen episoder med monoterapi og andelen episoder med Kombinasjonsterapi i de ulike registreringsperiodene ved sykehusene UNN 2006 og 2002, samt St. Olavs Hospital i 2002.

**Tabell 21: Forholdet mellom andelen episoder med monoterapi og andelen episoder med kombinasjonsterapi i de ulike registreringsperiodene for UNN (2002 og 2006) og St. Olavs Hospital (2002).**

Registrerings- Periode*	I		II		III		IV	
	Mono- terapi	Komb.- terapi	Mono- Terapi	Komb.- Terapi	Mono- Terapi	Komb.- terapi	Mono- terapi	Komb.- terapi
Sykehus	%	%	%	%	%	%	%	%
UNN 2006	44,7	55,3	56,7	43,3	55,4	44,6	70,9	29,1
UNN 2002	35,9	64,1	31,4	68,6	41,8	58,2	44	56
St. Olavs 2002	55,3	44,7	57,4	42,6	65,6	34,4	66,7	33,3

\* Registreringsperiode:

I: Etter blodkulturtaking, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking

II: Etter at kliniker har fått svar på positiv mikroskopi/ gramfarging, men før tidspunkt III

III: Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og preliminær resistens, men før IV

IV: Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

Tabell 22 viser forskjellen i bruk av monoterapi og kombinasjonsterapi i de ulike registreringsperiodene ved sykehusene UNN i 2006 og 2002, samt St. Olavs Hospital i 2002 for henholdsvis gram positive og gram negative bakterier.

**Tabell 22: Forholdet mellom andelen episoder med gram negative og gram positive bakterier som behandles med monoterapi og kombinasjonsterapi med to antibiotika i de ulike registreringsperiodene for UNN (2002 og 2006) og St. Olavs Hospital (2002).**

		Registreringsperiode*					
		II		III		IV	
Sykehus		Mono- terapi	Komb.- terapi	Mono- Terapi	Komb.- Terapi	Mono- terapi	Komb.- terapi
		%	%	%	%	%	%
UNN 2006	Gram -	67,5	32,5	71,3	28,7	79,5	20,5
	Gram +	58,9	41,1	51,9	48,1	72,1	27,9
UNN 2002	Gram -	36,5	63,5	52,4	47,6	58,5	41,5
	Gram +	31,5	68,5	36,6	63,4	40,0	60,0
St. Olavs 2002	Gram -	60,5	39,5	71,1	28,9	84,6	15,4
	Gram +	59,1	40,9	62,8	37,2	57,9	42,1

\* Registreringsperiode:

I: Etter blodkulturtaking, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking

II: Etter at kliniker har fått svar på positiv mikroskopi/ gramfarging, men før tidspunkt III

III: Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og preliminær resistens, men før IV

IV: Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

Tabell 23 viser hvilke behandlingsregimer med monoterapi som er de hyppigst benyttede i de ulike registreringsperiodene ved sykehusene UNN 2006 og 2002, samt St. Olavs Hospital i 2002.

**Tabell 23: Hyppigst benyttede monoterapi i de ulike registreringsperiodene for UNN 2006 og 2002, og St. Olavs Hospital 2002.**

Bakterier	Reg.periode*	UNN 2006	UNN 2002	St. Olavs 2002
<b>Alle</b>	<b>I</b>	1. Cefa** (51 %) 2. PC *** (30,7 %) 3. Karbapenemer (5,7 %)	1. Cefa (49 %) 2. PC (37 %) 3. Karbapenemer (5,5 %)	1. Cefa (55 %) 2. PC (29 %) 3. Karbapenemer (8,8 %)
<b>Gram negative bakterier</b>	<b>II</b>	1. Cefa (52 %) 2. PC (25 %) 3. Fluorokinoloner (7,1 %)	1. Cefa (61 %) 2. Karbapenemer (22 %) 3. PC (8,7 %)	1. Cefa (60 %) 2. PC (17 %) 3. Karbapenemer (13 %)
	<b>III</b>	1. Cefa (48 %) 2. PC (11,3 %) 3. Fluorokinoloner (11,3 %)	1. Cefa (46 %) 2. Karbapenemer (21 %) 3. Fluorokinoloner (15 %)	1. Cefa (49 %) 2. PC (17 %) 3. Fluorokinoloner (15 %)
	<b>IV</b>	1. Cefa (30 %) 2. Fluorokinoloner (26 %) 3. TMS (13,6 %)	1. Cefa (29 %) 2. Fluorokinoloner (29 %) 3. Karbapenemer (25 %)	1. Cefa (63,6 %) 2. Karbapenemer (18 %) 3. Fluorokinoloner (18 %)
	<b>II</b>	1. PC (41 %)**** 2. Cefa (34 %) 3. Karbapenemer (6,3 %)	1. PC (43 %) 2. Cefa (39 %) 3. Linkosamider (7,1 %)	1. PC (65 %) 2. Cefa (23 %) 3. Karbapenemer (6,4 %)
<b>Gram positive bakterier</b>	<b>III</b>	1. PC (28 %) 2. Cefa (16,4 %) 3. Glykopeptidantibakt. (6,0 %)	1. PC (38 %) 2. Cefa (29 %) 3. Linkosamider (21 %)	1. PC (70 %) 2. Cefa (12 %) 3. Karbapenemer (9,2 %)
	<b>IV</b>	1. PC (57,3 %)***** 2. Cefa (13,3 %) 3. Glykopeptidantibakt. (4,0 %)	1. Cefa (25 %) 2. Linkosamider (25 %) 3. PC (15,6 %)	1. PC (64 %) 2. Cefa (18 %) 3. Karbapenemer (9,1 %)

\* Reg. periode = Registreringsperiode:

**I:** Etter blodkulturtaking, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking

**II:** Etter at kliniker har fått svar på positiv mikroskopi/ gramfarging, men før tidspunkt III

**III:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og preliminær resistens, men før IV

**IV:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

\*\*Cefa = Cefalosporin

\*\*\*PC = Penicillin

\*\*\*\*Hvorav betalaktamaseømfindtlige penicilliner utgjorde 24 %.

\*\*\*\*\* Hvorav betalaktamaseømfindtlige penicilliner utgjorde 24 %.



Tabell 24 viser hvilke behandlingsregimer med kombinasjonsterapi som er de hyppigst benyttede i de ulike registreringsperiodene ved sykehusene UNN 2006 og 2002, samt St. Olavs Hospital i 2002.

**Tabell 24: Hyppigst benyttede kombinasjonsterapi i de ulike registreringsperiodene for UNN 2006 og 2002, og St. Olavs Hospital 2002.**

Bakterier	Reg. periode*	UNN 2006	UNN 2002	St. Olavs 2002
<b>Alle</b>		1. PC** + Aminoglykosider (48 %)	1. PC + Aminoglykosider (45 %)	1. Cefa + Imidazolderivater (42 %)
	<b>I</b>	2. Cefa*** + Imidazolderivater (25 %)	2. Cefa + Imidazolderivater (23 %)	2. PC + Aminoglykosider (29 %)
		3. PC + Linkosamider (4,3 %)	3. Cefa + Aminoglykosider (10 %)	3. Cefa + Aminoglykosider (3,8 %)
<b>Gram negative bakterier</b>		1. PC + Aminoglykosider (26 %)	1. Cefa + Imidazolderivater (38 %)	1. Cefa + Imidazolderivater (49 %)
	<b>II</b>	2. Cefa + Aminoglykosider (15 %)	2. PC + Aminoglykosider (30 %)	2. PC + Aminoglykosider (14 %)
		3. Cefa + Imidazolderivater (15 %)	3. Cefa + Aminoglykosider (5,0 %)	3. Cefa + aminoglykosider (12 %)
	<b>III</b>	1. Cefa + Aminoglykosider (48 %)	1. Cefa + Imidazolderivater (37 %)	1. Cefa + Imidazolderivater (37 %)
		2. Cefa + Imidazolderivater (20 %)	2. PC + Aminoglykosider (33 %)	2. Cefa + Aminoglykosider (23 %)
		3. PC + Aminoglykosider (8,0 %)	3. Kombinasjon med Fluorokinolon (20 %)	3. Kombinasjon med Fluorokinolon (17 %)
	<b>IV</b>	1. Cefa + Aminoglykosider (35,3 %)	1. Cefa + Imidazolderivater (47 %)	1. *****
		2. Cefa + Imidazolderivater (12 %)	2. Cefa + Aminoglykosider (18 %)	2. *****
		3. Andre kombinasjoner (6 %)****	3. PC + Aminoglykosider (12 %)	3. *****
<b>Gram positive bakterier</b>		1. PC + Aminoglykosider (41 %)*****	1. PC + Aminoglykosid (44 %)	1. PC + Aminoglykosider (30 %)
	<b>II</b>	2. Cefa + Imidazolderivater (16 %)	2. Cefa + Imidazolderivater (12 %)	2. Cefa + Imidazolderivater (13 %)
		3. Cefa + Linkosamider (6,8 %)	3. Cefa + Aminoglykosider (9,8 %)	3. PC + Linkosamider (11 %)
	<b>III</b>	1. PC + Aminoglykosider (44 %)	1. PC + Aminoglykosider (41 %)	1. PC + Aminoglykosider (36 %)
		2. PC + Linkosamider (6,5 %)	2. Linkosamider + Aminoglykosider (14 %)	2. PC + Linkosamider (18 %)
		3. Cefa + Aminoglykosid (4,8 %)	3. Cefa + Imidazolderivat (8,5 %)	3. Kombinasjon med Vankomycin (8,9 %)
	<b>IV</b>	1. PC + Aminoglykosider (28 %)	1. PC + Aminoglykosider (37,5 %)	1. PC + Aminoglykosider (38 %)
		2. Linkosamider + Fluorokinoloner (10,3 %)	2. Linkosamider + Aminoglykosider (10 %)	2. Cefa + Imidazolderivater (25 %)
		3. Linkosamider + Imidazolderivater (6,9 %)	3. Cefa + Aminoglykosider (6,3 %)	3. *****

\* Reg. periode = Registreringsperiode:

**I:** Etter blodkulturtaking, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking

**II:** Etter at kliniker har fått svar på positiv mikroskopi/ gramfarging, men før tidspunkt III

**III:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og preliminær resistens, men før IV

**IV:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

\*\*Cefa = Cefalosporin

\*\*\*PC = Penicillin

\*\*\*\*Se vedlegg 21 for detaljer

\*\*\*\*\*Hvorav betalaktamaseresistente penicilliner utgjorde 16 %.

\*\*\*\*\* Ikke tatt med pga få data.

Tabell 25 viser andelen registrerte endringer og typer endringer i antibiotikaterapien i de ulike registreringsperiodene for sykehusene UNN i 2006 og 2002, samt St. Olavs Hospital i 2002.

**Tabell 25: Andelen (%) og typen endring av antibiotikaterapi for UNN 2002 og 2006, og St. Olavs Hospital 2002 ved de ulike registreringsperiodene (I-IV).**

Sykehus	Type endring**	Registreringsperiode*			
		I	II	III	IV
UNN 2006	1	90,3	37,2	4,0	6,1
	2	8,2	48,9	87,0	84,8
	3	0,5	12,8	8,0	9,1
	4	1,0	1,1	1,0	-
	<b>Total andel endring i perioden***</b>	<b>70,7</b>	<b>34,1</b>	<b>36,2</b>	<b>12,0</b>
UNN 2002	1	90,8	21,9	4,9	4,2
	2	5,6	53,1	88,5	75,0
	3	2,8	25,0	6,6	20,8
	4	0,7	-	-	-
	<b>Total andel endring i perioden***</b>	<b>78,5</b>	<b>35,6</b>	<b>35,7</b>	<b>13,5</b>
St. Olavs 2002	1	89,0	26,2	2,2	-
	2	7,2	61,5	86,0	69,2
	3	3,0	10,0	10,8	15,4
	4	0,8	2,3	1,1	15,4
	<b>Total andel endring i perioden***</b>	<b>74,9</b>	<b>41,3</b>	<b>36,2</b>	<b>28,2</b>

\*Registreringsperiode:

- I:** Etter blodkulturtaking, dvs. fra 0-12 timer etter prøvetaking  
Etter at kliniker har fått svar på positiv mikroskopi/ gramfarging, men før
- II:** tidspunkt III  
Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifisering og
- III:** preliminær resistens, men før IV
- IV:** Innen et døgn etter at kliniker har fått svar på definitiv resistens

\*\* Type endring:

- 1: Antibiotikabehandling initieres
- 2: Seponering av en eller flere antibiotika i pågående behandling, eventuelt med tillegg av nytt antibiotikum. Alternativt seponering av all pågående behandling for deretter å starte opp med ny antibiotikabehandling
- 3: Tillegg av antibiotikum til eksisterende behandling
- 4: Seponering av all behandling

\*\*\* Viser hvor mange andelen av alle besvarte episoder som endte med endring i de ulike registreringsperiodene

## 5 Diskusjon

### 5.1 Studiedesign

Denne studien er en individbasert deskriptiv studie basert på retrospektive data, hvor den enkelte pasients terapiregime har vært sentral. Deskriptive studier er nyttige til å avdekke ulike mønster og forbindelser, men egner seg ikke for å teste tilstedeværelsen av statistiske assosiasjoner. De er derimot nyttige for å identifisere områder for videre forskning og utvikling av hypoteser. Formålet med denne studien var å vurdere om det arbeidet Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern gjør med bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse bidro til endringer i antibiotikaterapien hos den enkelte pasient, karakterisere eventuelle endringer i terapien underveis og beskrive terapiregimene i 2006 ved UNN ved mistenkt sepsis. Disse dataene skulle også sammenlignes med resultatene fra de to studiene utført tidligere ved UNN og St. Olavs Hospital.

### 5.2 Studiepopulasjon

Materialet bestod av totalt 276 reelle bakteriemier, av disse var det en aldersspredning hos pasientene mellom 0 og 95 år, med en median på 68 år for menn, og 62 år for kvinner. Andelen kvinner var betraktelig lavere enn menn, med en ratio menn: kvinner på 2,1:1. Denne ratioen er noe høyere enn publisert i tidligere studier ( $\sim 1,3:1$ ).<sup>1, 34, 49</sup>

61,6 % av pasientene var eldre enn 60 år. Eldre pasienter har ofte flere underliggende og ofte også alvorligere sykdommer enn yngre. De er også oftere innlagt for invasive prosedyrer, noe som øker risikoen for bakteriemi. Andelen pasienter under 1 år var lavere enn i Kvernmo sin studie<sup>1</sup>, men noe høyere enn Lundereng sin studie<sup>34</sup>. I denne studien og Kvernmo sin studie ble episoder hos barn vurdert opp i mot kliniske opplysninger i journal når mulige forurensninger ble observert, mens i Lundereng sin studie ble disse ekskludert. Man kunne her også ha vurdert å ekskludere yngre pasienter da de trenger en mer tilpasset behandling enn voksne trenger. Pasientmaterialet for de yngre pasientene var allikevel så lavt (6,9 % av total) at de ble inkludert.

### 5.3 Nosokomiale bakteriemier og utfall

Det ble registrert 40,9 % nosokomiale episoder. Dette er noe lavere enn både norske og utenlandske studier hvor det har vært oppgitt andeler opptil 50 % av tilfellene<sup>3, 19, 50</sup>. I Kvernmo sin studie var det registrert 38,7 % nosokomiale episoder, mens det i Lundereng sin studie var registrert 32,7 %.

Variasjonene i andelen nosokomiale episoder kan ha mange årsaker, det er nærliggende å anta at det kan skyldes variasjoner i vurderingen av hva som er en nosokomial episode, og dermed også registreringen av episoder som nosokomiale. Et annet sentralt moment kan også være innleggelsestiden på sykehuset. I dag blir pasienter skrevet ut raskt for å frigjøre sengeplass på sykehuset, og man kan anta at en del pasienter blir skrevet ut med en latent sepsis som ikke gjør seg manifest før pasienten er utskrevet, og muligens må reinnlegges.

Variasjonen mellom UNN og St. Olavs kan blant annet begrunnes i at premature barn ble inkludert i studiene utført ved UNN (2005 og 2008), mens de ble ekskludert ved studien ved St. Olavs. Det kan også antas å være forskjeller i behandlingspraksis mellom de to nåværende sykehusregionene (Helse Nord og Helse Midt-Norge).

Den totale mortalitetsraten for studien var 15,9 %. Denne verdien plasserer seg noe over Kvernmo sin (11,6 %), og noe under Lundereng sin (20 %), og samtidig noe under hva som er funnet i andre studier, hvor andelen har vært rundt 20 %<sup>49</sup>. Det er mulig at dette kan skyldes den noe mindre hissig bakteriefloraen vi ser i Norge enn i en del andre land. Samtidig så kan en heller ikke si at bakteriemien alltid er den definitive dødsårsaken. I mange tilfeller så er det jo en bakenforliggende årsak, som både kan ha vært bidragsgivende og i enkelte tilfeller også utslagsgivende for utfallet. Det kan heller ikke utelukkes at inadekvat behandling av bakteriemien kan ha vært utslagsgivende, men det er ikke undersøkt i denne studien.

Alder er også vist å være en uavhengig faktor som påvirker utfallet av bakteriemien<sup>49</sup>.

Hovedtyngden av alder på pasientene med utfallet død var fra 60 til 79 år, med gruppen 40 – 59 år som påfølgende. I Kvernmo sin studie var hovedtyngden på aldersgruppa 60-79 år, mens gruppen 80 – 93 år var påfølgende. Det er i denne studien mindre differanse mellom gruppene 40 – 59 år og 80-95 år enn i Kvernmo sin studie. Dette strider mot andre studier, hvor økende alder er assosiert med økt dødelighet<sup>49</sup>. Samtidig så er det igjen i andre studier vist at det ikke er en signifikant økning i mortalitetsraten med økende alder<sup>51</sup>.

13,6 % av pasientene som døde innen et døgn etter blodkulturtaking. Den umiddelbare årsaken til død hos pasienter med bakteriemi er ofte den kraftige systemiske responsen. Samtidig så må man også ta i betraktning det en forsinket adekvat eller inadekvat antibiotikabehandling kan føre til, blant annet en økt utvikling av den systemiske inflammatoriske responsen, som igjen kan gi økt mortalitet. Samtidig så er heller ikke sammenhengen mellom overlevelse, grad av inflammatorisk respons og forsinkelse i adekvat antibiotikaterapi fullt forstått<sup>52</sup>.

#### 5.4 Etiologi ved bakteriemi

De monobakterielle episodene var forårsaket av gram negative bakterier i 44,4 % av tilfellene, og gram positive bakterier i 55,6 % av tilfellene. Dette er litt høyere enn andre studier<sup>49, 53</sup> og hva Norsk Legemiddelhåndbok<sup>5</sup> anslår, men stemmer godt overens med resultatene fra Kvernmo sin studie. Dette kan ha sin bakgrunn i UNN sin lokale mikrobiologiske flora.

Den hyppigst forekommende mikroben blant de monobakterielle episodene var *Escherichia coli* (20,2 %), tett etterfulgt av *Staphylococcus aureus* (17,3 %) og koagulase negative stafylokokker (10,1 %). Norsk Legemiddelhåndbok sier at stafylokokker er årsak til 25 – 30 % av bakteriemiene<sup>5</sup>, noe som stemmer godt overens med denne studien. Kvernmo hadde i sin studie en høyere andel stafylokokker enn både denne studien og Lundereng sin studie. De samme inklusjons- og eksklusjonskriteriene er lagt til grunn i denne studien og Kvernmo sin studie. Færre episoder ble ekskludert i denne og Kvernmo sin studie enn i Lundereng sin studie, da kliniske vurderinger ble tatt med i vurderingen av kontaminasjon når det bare ble tatt en blodkultur hos barn, i tillegg til at episoder med koagulase negative stafylokokker ble inkludert hvis det var mer enn en positiv blodkulturflaske og kliniske vurderinger tilsa bakteriemi.

10,2 % av episodene var polymikrobielle. Dette er en større andel enn i både Kvernmo (6,1 %) og Lundereng (5,4 %) sine studier, men er i mer overenskomst med andre studier, hvor andelen har vært fra 7 – 10 %<sup>12, 19</sup>. 9 episoder var nosokomiale, 4 av episodene hadde utfallet død, og 1 episode var nosokomial med utfallet død. Majoriteten av de polymikrobielle episodene var forårsaket av to bakterier, mens en var forårsaket av fire ulike bakterier og en var forårsaket av fem ulike bakterier.

## 5.5 Endringer i antibiotikaterapi

Blodkulturer bør alltid tas før antibiotikaterapi initieres. Selv om mediene blodkulturene tas i inneholder nøytraliseringssubstanser, så er det alltid en risiko for påvirkning av resultatet<sup>18</sup> og kan dermed også føre til en suboptimal terapi for pasienten. I 17,4 % av episodene stod pasienten på antibiotika ved tidspunktet for taking av blodkulturen. Blant disse ble det registrert endring i antibiotikaterapien i perioden etter blodkulturtakingen i 70,7 % av episodene. Det store antallet endringer kan blant annet ha flere årsaker:

- Pasienten fikk ikke adekvat behandling mot bakteriemi.
- Pasienten fikk allerede antibiotika for en annen infeksjon.
- Behandlingen var initiert av annen lege før ankomst til sykehus.
- Pasienten fikk antibiotikaproylakse for annen tilstand, postoperativt eller for økt infeksjonsrisiko.
- Pasienten har blitt satt på empirisk behandling ved mistenkt infeksjon, som senere har vist seg å være ikke reell.

For å unngå økt forekomst og utvikling av resistens er det viktig at den initiale empiriske terapien blir endret til en mer smalspektret og målrettet terapi når mikrobiologiske data foreligger, så fremt det er vurdert som medisinsk forsvarlig av behandlende lege.

Den største endringen i antibiotikaterapi ble registrert i registreringsperiode I – dvs. 0-12 hr etter blodkulturtaking. Her ble det registrert endring i 70,7 % av episodene, noe som er noe lavere enn i Kvernmo sin studie. 90,3 % av disse var initiering av antibiotikabehandling. I denne perioden er ikke mikrobiologiske data tilgjengelig, men behandlingene er trolig initiert på bakgrunn av det kliniske bildet hos pasienten. Her er klinikers vurdering av situasjonen og mistenkt infeksjonsfokus viktig, da dette er viktig i og med at tidlig og korrekt empirisk behandling har vist å redusere risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasienten<sup>5</sup>.

I registreringsperiode II (etter at kliniker har fått svar på mikroskopifunn) og i registreringsperiode III (etter at kliniker har fått svar på bakterieidentifikasjon og preliminær resistens) var det omtrent like stor andel endringer i terapien (34,1 % og 36,2 %). Både i periode II og periode III var det endring II (seponering av en eller flere antibiotika i pågående behandling, eventuelt med tillegg av nytt antibiotikum. Alternativt seponering av all pågående behandling for deretter å starte opp med ny antibiotikabehandling) som var den mest

fremtredende endringen. I periode II stod den for 48,9 % av endringene, mens den i periode III stod for hele 87,0 % av endringene.

Det kan være flere grunner til at det ikke skjedde flere endringer av antibiotikaterapien i periode II og III enn det faktisk gjorde:

- Pasienten hadde allerede en optimal antibiotikaterapi.
- Pasienten var i bedring på den behandlingen som allerede ble gitt, og det ble vurdert at pasienten ikke trengte antibiotikabytte.
- Pasienten hadde et kjent infeksjonsfokus med kjent/ antatt bakterie, og fikk allerede antibiotikaterapi tilpasset dette.
- Pasienten var død før besvarelse av mikroskopifunn og preliminær resistens.

I registreringsperiode I var det en overvekt av kombinasjonsterapi i forhold til monoterapi (55,3 % vs 44,7 %). Etter at mikrobiologisk data forelå, ble behandlingen endret slik at en større del av episodene fikk monoterapi enn kombinasjonsterapi, både i registreringsperiode II (56,7 % vs 43,3 %), III (55,4 % vs 44,6 %) og IV (70,9 % vs 29,1 %). Dette kan tyde på at mikrobiologiske data blir tatt hensyn til i vurderingen av antibiotikabehandling. Det kan også være flere årsaker til at terapi med en kombinasjon av antibiotika ble opprettholdt i en så stor andel av tilfellene:

- Pasienten var i bedring på den behandlingen som allerede ble gitt, og kliniker ønsket ikke å endre terapien.
- Det er usikkerhet om bakteriemien er mono- eller polybakteriell, og inntil det er avklart benyttes kombinasjonsterapi for å dekke flere ulike bakterier, både aerobe og anaerobe.
- Pasienten har neutropeni, nedsatt immunforsvar eller endokarditt. Disse pasientene må ofte behandles med flere substanser i kombinasjon for å sikre effekt<sup>54</sup>.
- Man mistenker at pasienten har fått en resistent mikrobe, for eksempel hos pasienter som har vært i utlandet eller som har vært eksponert for den resistente mikroben hos andre.

Det må spesifiseres at de registrerte endringer i behandlingen ikke med full sikkerhet kan knyttes til Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern sin jobb med bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse. Klinikers vurdering under behandlingen er ikke tatt med i studien, så en kan derfor ikke konkludere med hva som har påvirket kliniker til å gjøre endringer. Disse endringene kan ha sin basis i for eksempel legemiddelallergi, klinisk forverring av tilstanden til

pasienten, kunnskap til sykehusets egen mikrobielle flora, og ikke minst klinikers egen formening om hva som forårsaket bakteriemien. Klinikere på sykehuset med spesiell kompetanse på infeksjonssykdommer ble også i flere episoder kontaktet, og påvirket ofte terapivalgene i disse episodene. Det er ikke tatt høyde for disse vurderingene eller behandlende klinikers vurderinger i studien, da dette ofte er dårlig dokumentert i pasientjournalen.

## 5.6 Terapiregimer – retningslinjer

I 2005 utgav Universitetssykehuset i Nord-Norge sin egen antibiotikaveileder: ”*Bruk av antibiotika i sykehus*”<sup>20</sup>. Den omtaler behandling av vanlige infeksjonssykdommer hos sykehuspasienter, noen av de vanligste profylakseregimene samt resistensprofilene for noen av de vanlige patogene bakteriene. Ledelsen ved UNN forutsetter at veilederen blir implementert i det kliniske arbeidet i de enkelte avdelinger ved sykehuset. Behandlingen mot sepsis med ukjent utgangspunkt er anbefalt slik:

- Førstevalgs empirisk behandling: Benzylpenicillin i kombinasjon med Gentamycin, eventuelt med tillegg av Metronidazol dersom det er behov for anaerob dekning. 48 % av episodene startet antibiotikabehandlingen med dette terapiregimet ved UNN i 2006, en økning fra UNN i 2002 hvor 45 % startet antibiotikabehandlingen med dette terapiregimet.
- Ved straksallergi mot penicillin: Klindamycin (dekker også anaerob infeksjon) i kombinasjon med Gentamycin. Denne kombinasjonen sees i relativt få episoder. En forklaring på dette kan være at UNN bruker en del cefalosporiner i stedet for.
- Ved kontraindikasjon mot aminoglykosider: Cefotaksim i kombinasjon med Metronidazol dersom det er behov for anaerob dekning. 25 % av episodene startet antibiotikabehandlingen med dette terapiregimet ved UNN i 2006, en økning fra UNN i 2002 hvor 23 % startet antibiotikabehandlingen med dette terapiregimet.
- Ved mistenkt blandingsinfeksjon, antibiotikaresistens eller behandlingssvikt: Meropenem. Andelen monoterapi med Meropenem økte fra 5,5 % ved UNN i 2002 til 5,7 % ved UNN i 2006.



### 5.6.1 Monoterapi

I periode I (etter taking av blodkultur) ble det gitt monoterapi i 31,9 % av episodene. I 51,1 % av disse episodene ble det gitt cefalosporiner som monoterapi, hvorav det tredje generasjons cefalosporinet cefotaksim stod for størstedelen av bruken, etterfulgt av det andre generasjons cefalosporinet cefuroksim. Her kan en se en forandring fra Kvernmo sin studie, da cefotaksim og cefuroksim stod for omtrent like store andeler av cefalosporinbruken. Bruk av tredje generasjons cefalosporiner er i tråd med retningslinjene gitt i antibiotikaveilederen.

Indikasjonene for bruk av cefotaksim er alvorlige infeksjoner som bakteriell pneumoni, kompliserte nyre- og urinveisinfeksjoner, bakteriell meningitt og sepsis - forårsaket av cefotaksimfølsomme bakterier<sup>55</sup>. Det er flere bakteriearter som er naturlig resistente, eller hvor resistens kan være et problem: *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (MRSA) m. f. Cefalosporiner er dermed ikke førstevalg i behandling på grunn av faren for økt resistensutvikling<sup>53</sup>, men kan brukes som et alternativ der aminoglykosider bør brukes med forsiktighet, blant annet der man er redd for de nefrotoksiske bivirkningene eller ototoksiske bivirkninger av aminoglykosider. En del av bruken av cefalosporinene kan nok begrunnes i dette. Allikevel er det nærliggende å tro at mye av bruken kommer av at cefalosporiner er enkle i bruk – de krever mindre pasientoppfølging da de er lettere å dosere, krever ikke nøye monitorering som aminoglykosider gjør på grunn av deres smale terapeutiske vindu og toksisitet, og de har en bredspektret virkningsprofil.

I antibiotikaveilederen til UNN er det heller ikke anbefalt bruk av cefalosporiner ved andre tilfeller enn ved kontraindikasjoner mot aminoglykosider. Det burde derfor ikke være manglende kunnskap om anbefalte retningslinjer som er årsak til bruken. Påvirkning fra farmasøytisk industri kan også antas å være en årsak, men at klinikerne bruker cefalosporiner av gammel vane er også nærliggende å tro.

I registreringsperiode II, III og IV for gram negative bakterier bestod monoterapien fortsatt i hovedsak av cefalosporiner (52 %, 48 % og 30 %). I løpet av registreringsperiodene ble det også registrert en økning i bruken av bredspektrede fluorokinoloner (fra 7,1 % til 26 %).

Fluorokinolonene bør ikke brukes i for stor grad, da det også er utsatt for resistensproblemer fra en rekke mikrober<sup>55</sup>. Det er flere mulige årsaker til denne endringen fra en bredspektret terapi til en annen. Det ble gjort resistensbestemmelser mot cefalosporiner i en stor andel av episodene, og det viste seg at en større andel av mikrobene var intermediaært følsomme eller resistente mot

cefalosporiner, noe som kan være en av årsakene til endringen i terapien. Det at kliniker endrer terapien for tidlig er også en mulighet - man har ikke rukket å se effekt av behandlingen enda eller at man velger andre bredspektrede antibiotika da det føles tryggere enn å endre til et mer smalspektret.

I registreringsperiode II, III og IV for gram positive bakterier var penicilliner de mest brukte (41 %, 28 % og 57,3 %), mens cefalosporiner var de nest mest brukte (34 %, 16,4 % og 13,3 %). Her ser vi at terapien blir endret inn på et mer smalspektret spor etter at den definitive resistensbestemmelsen er gitt ut, men om det har en faktisk sammenheng med den definitive resistensbestemmelsen, eller at penicilliner er enklere å administrere for pasienter som er så friske at de skal skrives ut er vanskelig å si, men økningen i penicillinbruken i registreringsperiode III (etter preliminær resistensbestemmelse) kan tyde på nettopp dette.

En ser at det brukes mye cefalosporiner i monoterapi. Samtidig så ser en også at terapiregimene endrer seg i de ulike registreringsperiodene, og det kan tyde på at terapien til en viss grad blir styrt etter mikrobiologiske data. De registrerte endringer i terapien kan ikke med full sikkerhet knyttes til Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern sin jobb med bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse. Klinikers vurdering under behandlingen er ikke tatt med i studien, så en kan derfor ikke konkludere med hva som har påvirket kliniker til å gjøre endringer. Disse endringene kan ha sin basis i for eksempel legemiddelallergi, klinisk forverring av tilstanden til pasienten, kunnskap til sykehusets egen mikrobielle flora, pasienters mulighet til å selv administrere antibiotikabehandlingen ved utskrivelse og ikke minst klinikers egen formening om hva bakteriemien skyldtes.

### **5.6.2 Kombinasjonsterapi**

I registreringsperiode I ble det gitt kombinasjonsterapi i 39,5 % av tilfellene, hvorav de fleste var en kombinasjon av to antibiotika, og noen få var en kombinasjon av tre ulike antibiotika. Den hyppigst gitte kombinasjonen var betalaktamaseømfindtlige penicilliner i kombinasjon med aminoglykosider, som ble gitt i 29,8 % av tilfellene. Dette er helt i tråd med gitte retningslinjer gitt for septikemi med ukjent utgangspunkt i antibiotikaveilederen. Som den nest mest gitte kombinasjonen fulgte cefalosporiner i kombinasjon med imidazol. Imidazol gis for også å gi dekning mot anaerobe bakterier, men kunne nok hvis det var klinisk forsvarlig vært gitt sammen med betalaktamaseømfindtlige penicilliner i kombinasjon med aminoglykosid, fremfor å bli gitt

sammen med cefalosporiner. Dette følger dog trenden i behandlingen av bakteriemi ved sykehuset. Det ble også benyttet mest av det andregenerasjons cefalosporinet cefuroksim i kombinasjonene, noe som heller ikke er i tråd med anbefalingene i antibiotikaveilederen, her anbefales brukt det tredje generasjons cefalosporinet cefotaksim i kombinasjon med metronidazol i de tilfellene hvor det er kontraindikasjon mot aminoglykosider.

Ved funn av gram negative bakterier ble det i registreringsperiode II benyttet kombinasjonen penicilliner med utvidet spekter og aminoglykosider i tråd med antibiotikaveilederen, mens det i registreringsperiodene III og IV ble benyttet mest av kombinasjonen cefalosporiner og aminoglykosider, etterfulgt av kombinasjonen cefalosporiner og imidazolderivater.

Ved funn av gram positive bakterier ble det i registreringsperiode II benyttet mest av kombinasjonen cefalosporiner og imidazolderivater, mens det i registreringsperiodene III og IV ble benyttet mest av betalaktamaseresistente penicilliner i kombinasjon med aminoglykosider, og betalaktamaseømfindtlige penicilliner.

## **5.7 Universitetssykehuset i Tromsø 2006 versus St. Olavs hospital Trondheim 2002**

Det ble registrert en noe høyere total andel endring i de ulike registreringsperiodene etter besvarelse av mikrobiologiske data ved St. Olavs Hospital enn ved UNN i 2006. Noen definitiv årsak er vanskelig å påpeke, da det også kan være et resultat av tilfeldigheter. For registreringsperiode IV så ligger mye av årsaken til den relativt høye endringsfrekvensen i at St. Olavs i 2002 ikke utførte definitiv resistensbestemmelse på alle bakterier, kun de der hvor den preliminare resistensen ble regnet som ikke akseptabel. For de som fikk definitiv resistensbestemmelse ble nok den viktigere da de ikke hadde en preliminær å forholde seg til, og dermed endret terapien oftere etter den definitive resistensen.

Ved UNN var det i registreringsperiode I monoterapi med cefalosporiner som ble hyppigst benyttet, etterfulgt av kombinasjonsterapi med betalaktamaseømfindtlige penicilliner og aminoglykosider. Ved St. Olavs var det cefalosporiner som monoterapi som var den mest benyttede terapien, etterfulgt av kombinasjonsterapi med cefalosporiner og imidazolderivater. UNN i 2006 fulgte dermed i større grad gitte retningslinjer for empirisk antibiotikaterapi i deres egen antibiotikaveileder, enn det ble gjort ved St. Olavs Hospital i 2002.

St. Olavs brukte monoterapi i noe større grad enn UNN i alle registreringsperiodene bortsett fra periode IV hvor UNN benyttet mest monoterapi. Dette kan til en viss grad tilskrives det høye forbruket av cefalosporiner, samt en mye større andel monoterapier med penicilliner etter at mikrobiologiske data forelå ved episoder med gram positive bakterier som ble observert ved sykehuset.

Ved begge sykehusene tyder resultatene på at antibiotikaterapien ble endret til en mer smalspektret terapi etter at mikrobiologiske data forelå.

### **5.8 Universitetssykehuset i Tromsø 2006 versus Universitetssykehuset i Tromsø 2002**

Det ble registrert en noe mindre total andel endringer i antibiotikaterapien ved UNN i 2006 i registreringsperiode I, II og IV i forhold til UNN i 2002, mens det i registreringsperiode III ble registrert en tilnærmet lik andel endringer (36,2 % og 35,7 %). Hvorfor andelen endringer er blitt noe mindre er vanskelig å fastslå, men UNN i 2006 fulgte retningslinjene i noe større grad enn UNN i 2002, og det var derfor mulig at det var et mindre behov for endringer ut i fra retningslinjene for antibiotikabehandlingen.

UNN i 2006 benyttet monoterapi i noe større grad enn UNN i 2002 gjorde. Blant annet så ble det i registreringsperiode IV benyttet monoterapi i 70,9 % av episodene i 2006, mens tilsvarende andel i 2002 var 44 %. Dette er en gunstig og ønskelig situasjon med tanke på resistensproblematikken, og det tyder på at besvarelse av mikrobiologiske data kan ha en noe større betydning enn det hadde i 2002. I 2006 ble det benyttet en større andel av monoterapier med penicilliner enn i 2002. Monoterapier med cefalosporiner og monoterapi med karbapenemer ble i større grad benyttet i 2002 enn i 2006. Dette er en gunstig utvikling med tanke på resistensproblematikken.

Resultatene tyder altså på at UNN i 2006 fulgte retningslinjene gitt i egen antibiotikaveileder fra 2005 i større grad enn det ble gjort da UNN i 2002 fulgte nasjonale retningslinjer.

## 6 Konklusjon

I registreringsperiodene etter at mikrobiologiske data forelå ble det registrert endringer i antibiotikaterapien. Dette antyder at jobben Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern gjør med bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelser har betydning for valget av antibiotikaterapi. Den største totale andelen endringer, om man ser bort fra perioden før mikrobiologiske data foreligger, finner vi i perioden etter at den preliminare resistensen foreligger, etterfulgt av perioden etter at mikroskopifunn foreligger.

Den mest brukte terapien ved mistenkt bakteriemi var monoterapi med cefalosporiner og kombinasjonen penicilliner og aminoglykosider. Kombinasjonsterapien er i tråd med retningslinjer fra UNN sin egen antibiotikaveileder.

Etter at mikrobiologiske data foreligger ble episoder med gram negative bakterier hyppigst behandlet med monoterapi med cefalosporiner eller kombinasjonsterapi med cefalosporiner og aminoglykosider eller penicilliner og aminoglykosider. Episoder med gram positive bakterier ble hyppigst behandlet med monoterapi med penicilliner eller kombinasjonsterapi med penicilliner og aminoglykosider. For episodene med gram negative bakterier kunne behandlingen vært gjort mer i henhold til retningslinjene i antibiotikaveilederen, mens for episodene med gram positive bakterier ble terapien gitt mer i henhold til retningslinjene.

Det ble i større grad benyttet monoterapi ved UNN i 2006 enn ved UNN i 2002, og i noe mindre grad i periodene før definitiv resistens forelå enn ved St. Olavs. Det ble i en større andel episoder benyttet empirisk terapi i henhold til gitte retningslinjer ved UNN i 2006 enn ved UNN i 2002 og St. Olavs i 2002. Den totale andelen endringer var mindre ved UNN i 2006 for alle registreringsperiodene bortsett fra ved perioden der preliminær resistens forelå, enn det var ved UNN i 2002 og St. Olavs i 2002.

Resultatene tyder på at endringene gjort etter at bakterieidentifikasjon og resistensbestemmelse forelå ved UNN i 2006, ble gjort slik at den ble mer målrettet og smalspektret, samt i overenskomst med UNN sin egen antibiotikaveileder.



## 7 Litteratur

1. Kvernmo IH. Har resistensbestemmelse og bakterieidentifikasjon innvirkning på valg av antibiotikaregime ved bakteriemi - en studie gjort ved Universitetssykehuset i Nord Norge. Mastergradsoppgave. Tromsø: Institutt for Farmasi, Universitetet i Tromsø; 2005.
2. Juan-Torres AA, Harbarth SS. Prevention of primary bacteraemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30 Suppl 1:S80-S86.
3. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern GV. Detection and Treatment of Bloodstream Infection: Laboratory Reporting and Antimicrobial Management. *J Clin Microbiol*. January 1, 2003 2003;41(1):495-497.
4. Behandling av sepsis/ septisk sjokk. *Terapianbefaling Statens legemiddelverk*. 2004.
5. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*: Foreningen for Utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok, Oslo; 2007: 62-67.
6. Mylotte JMKD. Blood Cultures: Clinical Aspects and Controversies. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2000;19(3):157-63.
7. Russell JA. Management of Sepsis. *New England Journal of Medicine, The*. 2006;355(16):1699-1713.
8. Rudis MI. Current Concepts in Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of pharmacy practice*. 2005;18(5):351-362.
9. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *Journal of internal medicine*. 1998;244(5):379-386.
10. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):436-441.
11. Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius M, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(2):326-330.
12. Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. *J Clin Pathol*. 1997;50(12):1010-1012.
13. Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B. Antibiotic Guidelines Lead to Reductions in the Use and Cost of Antibiotics in a University Hospital. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2001;33(1):63 - 67.
14. Degré M, Hovig B, Bukholm G, (red.) HR. *Medisinsk mikrobiologi*. 2nd ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2000.
15. Darby J, Linden P, Pasculle W, Saul M. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 1997;25(6):989-994.
16. Herfindal ET, Gourley DR. *Textbook of therapeutics: Drug and Disease Management*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000: 1665-1675.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
18. Lassen J, Sandven P, Hermansen NO, Hjetland R, Müller F. Blodkultur - Vurdering av funn som kan være kontaminanter. *Strategimøte nr 16*. Folkehelseinstituttet Oslo; 2002.
19. Hanon FX, Monnet DL, Sørensen TL, Mølbak K, Pedersen G, Schönheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2002;34(7):520-528.

20. Olsen K, Småbrekke L, Halvorsen DS. *Bruk av antibiotika i sykehus - en veileder*. Tromsø: Lundblad Media AS; 2005.
21. The Global Threat of Antibiotic Resistance: Moving Towards Concerted Action. in summery report of a multidisiplinary meeting. The Dag Hammaskjöld Foundation. Uppsala, Sweden May 5th - 7th 2004.
22. Brundtland GH. Overcoming Antimicrobial Resistance. World Health Organization Report on Infectious Diseases. 2000. Accessed April 2008.
23. Nordberg P, OttoCars. The Global Threat of Antibiotic Resistance: Exploring Roads towards Concerted Action. in Summery report of a multidisiplinary meeting. The Dag Hammaskjöld Foundation. Uppsala, Sweden. 2004.
24. Sogaard M, Norgaard M, Schonheyder HC. First Notification of Positive Blood Cultures and the High Accuracy of the Gram Stain Report. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1113-1117.
25. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. *Chest*. 1999;115(2):462-474.
26. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Fron C, Lechuz J. Bloodstream Infections: A Trial of the Impact of Different Methods of Reporting Positive Blood Culture Results. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(8):1161-1169.
27. Leegaard TM, Bevanger L, Jureen R, et al. Antibiotic sensitivity still prevails in Norwegian blood culture isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;18(2):99-106.
28. Lindbaek M, Berild D, Straand J, Hjortdahl P. Influence of prescription patterns in general practice on anti-microbial resistance in Norway. *The British journal of general practice*. 1999;49(443):436-440.
29. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Sosial- og Helsedepartementet. Oslo; 1999.
30. Legemiddelforbruket i Norge. <http://www.legemiddelforbruk.no>. Accessed March 2008.
31. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Available at: <http://www.fhi.no>. Accessed April 2008.
32. Blix HS, Brantsæter AB, Gaustad P, et al. NORM/ NORM-VET 2006 - Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/ Oslo 2006.
33. Swartz MN. Use of Antimicrobial Agents and Drug Resistance. *N Engl J Med*. 1997;337(7):491-492.
34. Lundereng K. Har resistensbestemmelse og bakterieidentifikasjon innvirkning på valg av antibiotikaregime ved bakteriemi? Hovedfagsoppgave. Tromsø: Institutt for Farmasi, Universitetet i Tromsø; 2003.
35. Arsmelding 2006 UNN. Available at: <http://www.unn.no>. Accessed January 2008
36. Antall kommuner per helseforetak. Available at: <http://www.helse-nord.no>. Accessed January 2008
37. Mikrobiologisk avdeling. Available at: <http://www.unn.no>. Accessed January 2008
38. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs Fdr, et al. Impact of Infectious Diseases Specialists and Microbiological Data on the Appropriateness of Antimicrobial Therapy for Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(1):60-66.
39. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial Bacteremia Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients: Clinical Outcome and Length of Hospitalization. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(12):1600-1606.
40. Trautner BW, Clarridge JE, Darouiche RO. Skin Antisepsis Kits Containing Alcohol and Chlorhexidine Gluconate or Tincture of Iodine Are Associated With Low Rates of Blood Culture Contamination. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2002;23(7):397-401.



41. Kahlmeter G. The Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA) and its subcommittee on methodology (SRGA-M. November 2004. Available at: [www.srga.org](http://www.srga.org). Accessed February 2008.
42. Stakkestad JA, Åsberg A. *Brukerhåndbok i klinisk kjemi*. 2nd ed. Haugesund: Akademisk Forlag AS; 2002. 344-50.
43. International Classification of Diseases. *World Health Organisation*. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/>. Accessed April 2008.
44. Sjølingstad A, Alvær K, Engeland A, Forsèn L. Skaderegistrering ved hjelp av ICD-10 ved norske sykehus. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. 2001;9(121):1052-1054.
45. Heimly V, Yang J, Nordhus I. Administrativ definisjonskatalog for somatiske sykehus. KITH-rapport. Trondheim 1999.
46. ICD utvikling og innføring. Kompetansesenter for IT i helse- og sosialsektoren AS. Available at: <http://www.kith.no>. Accessed April 2008.
47. About the ATC/DDD system. Available at: <http://www.whooc.no/atcddd>. Accessed April 2008.
48. Lovdata.no. Forskrift om behandling av personopplysninger (personopplysningsforskriften), § 7-27. Forskningsprosjekter 2000.
49. Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digranes A, Solberg CO. Bloodstream Infections at a Norwegian University Hospital, 1974-1979 and 1988-1989: Changing Etiology, Clinical Features and Outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19:246-256.
50. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;24:584-602.
51. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *The Journal of infection*. 2005;50(4):288-295.
52. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. *Chest*. 2003;123(5):1615-1624.
53. Christensen ARP. Antibiotikaresistens i blodkulturisolater i Buskerud i 1994 og 1998. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. 2000;120(15):1727.
54. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Quality standard for the treatment of bacteremia. The Infectious Diseases Society of America. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1994;15(3):189-192.
55. Felleskatalogen over farmasøytiske spesialpreparater markedsført i Norge, 50. utgave; 2008.



## 8 Vedlegg

### Vedlegg 1: Registreringsskjema

Prøvenr: \_\_\_\_\_  
Pasientkode: \_\_\_\_\_  
Kjønn: \_\_\_\_\_  
Fødselsår: \_\_\_\_\_ Alder: \_\_\_\_\_

Innleggesdato: \_\_\_\_\_  
Dato infeksjonsstart: \_\_\_\_\_ Nosokomial: \_\_\_\_\_  
Hoveddiagnose: \_\_\_\_\_  
Andre tilstander: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Kjent allergi: \_\_\_\_\_  
Serumkreatinin: \_\_\_\_\_ Nyrefunksjon: \_\_\_\_\_

Utfall: \_\_\_\_\_  
Utskrevet i livet: \_\_\_\_\_ Utskrevet død: \_\_\_\_\_

### Antibiotikaterapi:

ATC-kode	Virkestoff	Adm.måte	Kategori <sup>1</sup>	Tidsperiode

<sup>1</sup> 1 = JOI C A, 2 = JOI C E, 3 = JOI C F

**Blodkultur:**

	Dato	Før AB <sup>2</sup> start(F) / Etter Abstart(E)	Endring i AB-regime (+/-)	Hvis endring: 1,2,3,4 <sup>3</sup>
<b>I Blodkultur tatt:</b>				

	Beskjed	Dato	Ant.pos. blodkulturer	Gram+/gram-	Endring i AB-regime (+/-)	Hvis endring: 1,2,3,4 <sup>4</sup>
<b>II Positiv blodkultur:</b>						

Bakteriefunn: \_\_\_\_\_

Dato: \_\_\_\_\_

Beskjed: \_\_\_\_\_

Andre kommentarer \_\_\_\_\_

	Dato	Beskjed telefonisk (T)/ skriftlig (S)	Endring i AB-regime (+/-)	Hvis endring: 1,2,3,4 <sup>4</sup>
<b>IIIa Preliminær resistens</b>				
<b>IIIb Definitiv resistens</b>				

<sup>2</sup> AB = Antibiotika

<sup>3</sup> 1 = Antibiotikabehandling påbegynnes, 2= Seponering av en eller flere substanser (evt. seponering av all pågående behandling for deretter å starte opp på nytt),

3 = Tillegg av nytt antibiotikum til eksisterende terapi, 4 = Seponering av pågående behandling

<sup>4</sup> 1 = Antibiotikabehandling påbegynnes, 2= Seponering av en eller flere substanser (evt. seponering av all pågående behandling for deretter å starte opp på nytt),

3 = Tillegg av nytt antibiotikum til eksisterende terapi, 4 = Seponering av pågående behandling

**Resistensstrimmel:**

Forkortelse	Antibiotikanavn	III S/I/R <sup>5</sup>	IV S/I/R <sup>5</sup>
AMP	Ampicillin		
AZT	Aztreonam		
CEFA	Cefalotin		
CEFO	Cefotaxim		
CEFT	Ceftazidim		
CEFU	Cefuroxim		
CIP	Ciprofloxacin		
CLI	Klindamycin		
DOX	Doxycyclin		
ERY	Erytromycin		
FUC	Fucidin		
IMI	Imipenem		
GENI	Gentamicin		
KLO	Kloramfenikol		
MEC	Mecillinam		
OXA	Oxatetracyclin		
COL	Colistin		
NET	Netilmicin		
NIT	Nitrofurantoin		
OFL	Ofloxacin		
PEG	Penicillin – G		
SUL	Sulfametoksazol		
TBR	Tobramycin		
TRS	Trimetoprim-Sulfa		
VAN	Vancomycin		

Følger behandlingen retningslinjene gitt i antibiotikaveilederen til Universitetssykehuset i Nord-Norge?

(Ja/ Nei) \_\_\_\_\_

<sup>5</sup> Bakteriens følsomhet for de aktuelle antibiotika graderes som følsom (S), intermediær (I) eller resistent (R)

**Vedlegg 2: Identifiserte bakterier i blodkultur hos episoder registrerte med ulike diagnoser.**

<b>Diagnose</b>	<b>Bakterie</b>	<b>Antall Episoder</b>
<b>Pneumoni</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
	<i>Escherichia coli</i>	4
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2
	<i>Streptococcus anginosus</i>	2
	Andre	11
<b>Kreft</b>	<i>Escherichia coli</i>	17
	<i>Staphylococcus aureus</i>	12
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	9
	<i>Enterococcus faecalis</i>	5
	<i>Betahemolytiske streptokokker</i>	4
	<i>Enterobacter cloacae</i>	4
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
	<i>Streptococcus anginosus</i>	3
	<i>Bacteroides fragilis</i>	3
	<i>Enterococcus faecium</i>	2
	Andre	17
<b>Komplikasjoner til kirurgisk Behandling</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4
	<i>Enterococcus faecium</i>	3
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	3
	<i>Escherichia coli</i>	3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
	Andre	2
<b>Iskemisk hjertesykdom</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
	<i>Escherichia coli</i>	3
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3
	<i>Bacteroides fragilis</i>	2
	<i>Streptococcus mitis</i>	2
	Andre	11
<b>Forstyrrelser i galleblære, galleveien og bukspyttkjertel</b>	<i>Escherichia coli</i>	5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
	<i>Streptococcus anginosus</i>	2
	Andre	2
<b>Endokarditt</b>	<i>Enterococcus faecalis</i>	5
	<i>Streptococcus mitis</i>	2
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	2
	Andre	3
<b>Urolitiasis</b>	<i>Escherichia coli</i>	3
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	2
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
	Andre	3
<b>Tilstander knyttet til kortvarig svangerskap og lav fødselsvekt</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	3
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
	Gr b streptokokker	1

**Vedlegg 3: Identifiserte bakteriearter i monobakterielle forurensninger (n = 54).**

<b>Bakterieart</b>	<b>Totalt antall episoder</b>	<b>%</b>
Koagulase negative stafylokokker	39	72,2
Mikrokokker	4	7,4
<i>Bacillus</i> spp.	3	5,6
Difteroider	2	3,7
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1,9
<i>Streptococcus oralis</i> *	1	1,9
<i>Roseomonas massilia</i> *	1	1,9
<i>Corynebacterium</i> spp	1	1,9
Grønne streptokokker	1	1,9
<i>Bacteroides</i> spp.	1	1,9
<b>Totalt</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

**Vedlegg 4: Etiologi polymikrobielle episoder (n=28).**

Bakterieart 1	&	Bakterieart 2	&	Bakterieart 3	&	Bakterieart 4	&	Bakterieart 5	Ant. episoder
<i>Enterococcus faecalis</i>	&	<i>Escherichia coli</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	Pneumokokk	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Escherichia coli</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Escherichia coli</i>	&		&		&		1
<i>Staphylococcus hominis</i>	&	<i>Streptococcus salivarius</i>	&		&		&		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	&	Pneumokokk	&		&		&		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	&	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&		&		&		1
Betahemolytisk streptokokk gr C	&	<i>Streptococcus viridans</i>	&		&		&		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&	<i>Lactococcus lactis</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Listeria monocytogenes</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Proteus mirabilis</i>	&		&		&		1
Betahemolytisk streptokokk	&	<i>Staphylococcus aureus</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&		&		&		1
<i>Eikenella corrodens</i>	&	<i>Streptococcus anginosus</i>	&		&		&		1
<i>Enterococcus faecalis</i>	&	<i>Streptococcus anginosus</i>	&		&		&		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&		&		&		1
Betahemolytisk streptokokk gr B	&	<i>Staphylococcus aureus</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&		&		&		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	&	<i>Staphylococcus epidermis</i>	&		&		&		1
<i>Staphylococcus epidermis</i>	&	Uidentifisert <i>Clostridium</i>	&		&		&		1
<i>Bacteroides fragilis</i>	&	<i>perferingens</i>	&	Koagulasenegativ stafylokokk	&	<i>Streptococcus anginosus</i>	&		1
Ukjent	&	<i>Escherichia coli</i>	&		&		&		1
<i>Bacteroides fragilis</i>	&	<i>Enterococcus faecalis</i>	&		&		&		1
<i>Enterococcus faecalis</i>	&	<i>Enterococcus sp.</i>	&	<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Prevotella intermedia</i>	&	<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	&	<i>Klebsiella oxytoca</i>	&		&		&		1
<i>Enterococcus faecium</i>	&	<i>Staphylococcus aureus</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Staphylococcus aureus</i>	&		&		&		1
<i>Escherichia coli</i>	&	<i>Staphylococcus aureus</i>	&		&		&		1
<b>Totalt</b>									<b>28</b>



**Vedlegg 5: Resistensbestemmelse utført på gram negative bakterier (n= 118).**

Resistensbestemmelse				
Antibiotikum	Antall bakterier som er sensitive	Antall bakterier som er intermediære	Antall bakterier som er resistente	Totalt antall bakterier med utført resistensbestemmelse
Meropenem	108	1	-	109
Piperacillin + tazobactam	101	4	1	106
Ciprofloxacin	92	7	6	105
Ampicillin	5	48	50	103
Ceftazidim	100	1	1	102
Cefotaksim	100	-	2	102
Gentamycin	97	-	3	100
Trimetoprim- sulfa	82	-	16	98
Aztreonam	95	-	1	96
Cefuroksim	2	88	6	96
Penicillin G	4	-	6	10
Tobramycin	7	-	-	7
Doxycyclin	6	-	-	6
Metronidazol	5	-	-	5
Klindamycin	4	-	1	5
Mecillinam	4	-	-	4
Oxytetracyclin	2	-	-	2
Andre *	8	-	-	8

\*Cefalotin (n=1), Erytromycin (n=1), Fusidin (n=1), Kloramfenikol (n=1), Nitrofurantoin (n=1), Ceftriaxon (n=1), Rifampicin (n=1), Vankomycin (n=1)

**Vedlegg 6: Resistensbestemmelse utført på Escherichia coli (n= 63).**

Resistensbestemmelse				
Antibiotikum	Antall bakterier som er sensitive	Antall bakterier som er intermediære	Antall bakterier som er resistente	Totalt antall bakterier med utført resistensbestemmelse
Aztreonam	62	-	1	63
Ciprofloxacin	51	7	5	63
Meropenem	63	-	-	63
Ampicillin	-	36	26	62
Cefotaksim	61	-	1	62
Ceftazidim	60	1	1	62
Cefuroksim	0	59	3	62
TMS	45	-	17	62
Pip-Tazo	57	4	1	62
Gentamycin	57	-	2	59
Mecillinam	2	-	-	2

**Vedlegg 7: Resistensbestemmelse utført på gram positive bakterier (n= 148).**

Antibiotikum	Resistensbestemmelse			Totalt antall bakterier med utført resistensbestemmelse
	Antall bakterier som er sensitive	Antall bakterier som er intermedieære	Antall bakterier som er resistente	
Gentamycin	68	29	20	117
Klindamycin	104	-	12	116
Penicillin G	61	2	51	114
Trimetoprim- sulfa	83	1	12	96
Erytromycin	74	-	15	89
Oxacillin	59	-	16	75
Fusidin	60	-	14	74
Vankomycin	47	-	1	48
Ampicillin	26	-	7	33
Linezolid	32	-	-	32
Cefotaksim	26	-	4	30
Doxycyclin	18	1	3	22
Rifampicin	21	-	-	21
Ceftazidim	15	-	4	19
Cefuroksim	14	1	4	19
Cefalotin	13	-	3	16
Ceftriaxon	13	-	3	16
Meropenem	7	-	-	7
Ciprofloxacin	3	2	1	6
Piperacillin-tazobactam	4	1	1	6
Sulfametoksazol	1	-	3	4
Aztreonam	2	-	-	2
Oxytetracyclin	2	-	-	2
Metronidazol	1	-	1	2
Andre *	8	-	-	3

\*Imipenem (n=1), Nitrofurantoin (n=1), Ofloxacin (n=1)

**Vedlegg 8: Resistensbestemmelse utført på Staphylococcus aureus (n= 49).**

Antibiotikum	Resistensbestemmelse			Totalt ant. Bakterier med utført resistensbestemmelse
	Ant. bakterier som er sensitive	Ant. bakterier som er intermedieære	Ant. bakterier som er resistente	
Klindamycin	47	-	2	49
Fusidin	49	-	-	49
Oxacillin	46	-	2	48
Erytromycin	46	-	2	48
Gentamycin	48	-	-	48
TMS	48	-	-	48
Penicillin G	16	-	31	47
Cefalotin	4	-	-	4
Cefotaksim	4	-	-	4
Ceftazidim	4	-	-	4
Cefuroksim	4	-	-	4
Rifampicin	4	-	-	4
Ceftriaxone	4	-	-	4
Linezolid	3	-	-	3
Meropenem	2	-	-	2
Imipenem	1	-	-	1
Sulfa-metoksazol	1	-	-	1

**Vedlegg 9: Monoterapi av antibiotika benyttet i registreringsperiode I (n= 88).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Ant. episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Cefalosporiner</b>	<b>45</b>	<b>(51,1)</b>		
Cefotaksim			30	(34,1)
Cefuroksim			13	(14,8)
Ceftazidim			1	(1,1)
Ceftriaxon			1	(1,1)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>11</b>	<b>(12,5)</b>		
Ampicillin			9	(10,2)
Pivmecillinam			1	(1,1)
Mecillinam			1	(1,1)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>11</b>	<b>(12,5)</b>		
Benzylpenicillin			11	(12,5)
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>5</b>	<b>(5,7)</b>		
Piperacillin + Tazobactam			5	(5,7)
<b>Karbapenemer</b>	<b>5</b>	<b>(5,7)</b>		
Meropenem			4	(4,5)
Imipenem + Cilastatin			1	(1,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>2</b>	<b>(2,3)</b>		
Dikloksacillin			1	(1,1)
Kloksacillin			1	(1,1)
<b>Sulfonamider og Trimetoprim</b>	<b>2</b>	<b>(2,3)</b>		
Trimetoprim			1	(1,1)
Sulfametoksazol + Trimetoprim			1	(1,1)
<b>Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(2,3)</b>		
Gentamycin			2	(2,3)
<b>Andre kombinasjoner</b>	<b>5</b>	<b>(5,7)</b>		
Erytromycin			1	(1,1)
Klindamycin			1	(1,1)
Ciprofloxacin			1	(1,1)
Vankomycin			1	(1,1)
Linezolid			1	(1,1)
<b>Totalt</b>	<b>88</b>	<b>(100,0)</b>	<b>88</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 10: Monoterapi benyttet i registreringsperiode II ved funn av gram negative bakterier (n= 56 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Cefalosporiner</b>	<b>29</b>	<b>(51,8)</b>		
Cefotaksim			16	(28,6)
Cefuroksim			9	(16,1)
Ceftriaxon			3	(5,4)
Ceftazidim			1	(1,8)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>8</b>	<b>(14,3)</b>		
Ampicillin			5	(8,9)
Mecillinam			2	(3,6)
Pivmecillinam			1	(1,8)
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>6</b>	<b>(10,7)</b>		
Piperacillin + Tazobactam			6	(10,7)
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>4</b>	<b>(7,1)</b>		
Ciprofloxacin			4	(7,1)
<b>Karbapenemer</b>	<b>4</b>	<b>(7,1)</b>		
Meropenem			4	(7,1)
<b>Andre kombinasjoner</b>	<b>5</b>	<b>(8,9)</b>		
Trimetoprim			1	(1,8)
Erytromycin			1	(1,8)
Gentamycin			1	(1,8)
Vankomycin			1	(1,8)
Metronidazol			1	(1,8)
<b>Totalt</b>	<b>56</b>	<b>(100,0)</b>	<b>56</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 11: Monoterapi benyttet i registreringsperiode III ved funn av gram negative bakterier (n= 62 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Cefalosporiner</b>	<b>30</b>	<b>(48,4)</b>		
Cefotaksim			23	(37,1)
Cefuroksim			3	(4,8)
Ceftriaxon			2	(3,2)
Ceftazidim			2	(3,2)
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>7</b>	<b>(11,3)</b>		
Piperacillin + Tazobactam			7	(11,3)
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>7</b>	<b>(11,3)</b>		
Ciprofloxacin			7	(11,3)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>5</b>	<b>(8,1)</b>		
Ampicillin			3	(4,8)
Pivampicillin			1	(1,6)
Mecillinam			1	(1,6)
<b>Sulfonamider og trimetoprim</b>	<b>4</b>	<b>(6,5)</b>		
Trimetoprim			1	(1,6)
Sulfametoksazol + Trimetoprim			3	(4,8)
<b>Karbapenemer</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>		
Meropenem			3	(4,8)
<b>Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>		
Gentamycin			2	(3,2)
<b>Andre kombinasjoner</b>	<b>4</b>	<b>(6,5)</b>		
Fenoksymetylpenicillin			1	(1,6)
Erytromycin			1	(1,6)
Vankomycin			1	(1,6)
Metronidazol			1	(1,6)
<b>Totalt</b>	<b>62</b>	<b>(100,0)</b>	<b>62</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 12: Monoterapi benyttet i registreringsperiode IV ved funn av gram negative bakterier (n= 66 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Cefalosporiner</b>	<b>20</b>	<b>(30,3)</b>		
Cefotaksim			16	(24,2)
Cefuroksim			2	(3,0)
Ceftriaxon			1	(1,5)
Ceftazidim			1	(1,5)
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>17</b>	<b>(25,8)</b>		
Ciprofloxacin			17	(25,8)
<b>Sulfonamider og trimetoprim</b>	<b>9</b>	<b>(13,6)</b>		
Trimetoprim			1	(1,5)
Sulfametoksazol + Trimetoprim			8	(12,1)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>7</b>	<b>(10,6)</b>		
Mecillinam			3	(4,5)
Pivmecillinam			2	(3,0)
Amoksisicillin			1	(1,5)
Ampicillin			1	(1,5)
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>5</b>	<b>(7,6)</b>		
Piperacillin + Tazobactam			5	(7,6)
<b>Karbapenemer</b>	<b>3</b>	<b>(4,5)</b>		
Meropenem			3	(4,5)
<b>Andre kombinasjoner</b>	<b>5</b>	<b>(7,6)</b>		
Fenoksymetylpenicillin			1	(1,5)
Erytromycin			1	(1,5)
Gentamycin			1	(1,5)
Metronidazol			1	(1,5)
Vankomycin			1	(1,5)
<b>Totalt</b>	<b>66</b>	<b>(100,0)</b>	<b>66</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 13: Monoterapi benyttet i registreringsperiode II ved funn av gram positive bakterier (n= 63 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Cefalosporiner</b>	<b>22</b>	<b>(34,9)</b>		
Cefotaksim	15		15	(23,8)
Cefuroksim	6		6	(9,5)
Ceftriaxon	1		1	(1,6)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>15</b>	<b>(23,8)</b>		
Benzylpenicillin	14		14	(22,2)
Fenoksymetylpenicillin	1		1	(1,6)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>7</b>	<b>(11,1)</b>		
Dikloksacillin	2		2	(3,2)
Kloksacillin	5		5	(7,9)
<b>Karbapenemer</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>		
Meropenem	3		3	(4,8)
Imipenem + Cilastatin	1		1	(1,6)
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>		
Piperacillin + Tazobactam	4		4	(6,3)
<b>Andre antibakterielle midler</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>		
Linezolid	3		3	(4,8)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>		
Ampicillin	3		3	(4,8)
<b>Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>		
Gentamycin	2		2	(3,2)
<b>Andre kombinasjoner</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>		
Erytromycin	1		1	(1,6)
Ciprofloxacin	1		1	(1,6)
Vankomycin	1		1	(1,6)
<b>Totalt</b>	<b>63</b>	<b>(100,0)</b>	<b>63</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 14: Monoterapi benyttet i registreringsperiode III ved funn av gram positive bakterier (n= 67 ).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>19</b>	<b>(28,4)</b>		
Benzylpenicillin			14	(20,9)
Fenoksymetylpenicillin			5	(7,5)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>11</b>	<b>(16,4)</b>		
Cefotaksim			7	(10,4)
Cefuroksim			3	(4,5)
Ceftriaxon			1	(1,5)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>11</b>	<b>(16,4)</b>		
Dikloksacillin			6	(9,0)
Kloksacillin			5	(7,5)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>6</b>	<b>(9,0)</b>		
Ampicillin			6	(9,0)
<b>Glykopeptidantibakterielle midler</b>	<b>4</b>	<b>(6,0)</b>		
Vankomycin			4	(6,0)
<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>3</b>	<b>(4,5)</b>		
Piperacillin + Tazobactam			3	(4,5)
<b>Karbapenemer</b>	<b>3</b>	<b>(4,5)</b>		
Meropenem			2	(3,0)
Imipenem + Cilastatin			1	(1,5)
<b>Andre antibakterielle midler</b>	<b>3</b>	<b>(4,5)</b>		
Linezolid			3	(4,5)
<b>Aminoglykosider</b>	<b>3</b>	<b>(4,5)</b>		
Gentamycin			3	(4,5)
<b>Linkosamider</b>	<b>2</b>	<b>(3,0)</b>		
Klindamycin			2	(3,0)
<b>Andre</b>	<b>2</b>	<b>(3,0)</b>		
Sulfametoksazol + Trimetoprim			1	(1,5)
Fusidinsyre			1	(1,5)
<b>Totalt</b>	<b>67</b>	<b>(100,0)</b>	<b>67</b>	<b>(100,0)</b>



**Vedlegg 15: Monoterapi benyttet i registreringsperiode IV ved funn av gram positive bakterier (n=75).**

<b>Monoterapi</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>	<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>18</b>	<b>(24,0)</b>		
Benzylpenicillin			8	(10,7)
Fenoksymetylpenicillin			10	(13,3)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>10</b>	<b>(13,3)</b>		
Cefotaksim			6	(8,0)
Cefuroksim			4	(5,3)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>18</b>	<b>(24,0)</b>		
Dikloksacillin			8	(10,7)
Kloksacillin			10	(13,3)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>7</b>	<b>(9,3)</b>		
Ampicillin			3	(4,0)
Amoksisicillin			4	(5,3)
<b>Glykopeptidantibakterielle midler</b>	<b>3</b>	<b>(4,0)</b>		
Vankomycin			3	(4,0)
<b>Karbapenemer</b>	<b>3</b>	<b>(4,0)</b>		
Meropenem			2	(2,7)
Imipenem + Cilastatin			1	(1,3)
<b>Sulfonamider og trimetoprim</b>	<b>3</b>	<b>(4,0)</b>		
Sulfametoksazol + Trimetoprim			3	(4,0)
<b>Andre antibakterielle midler</b>	<b>3</b>	<b>(4,0)</b>		
Linezolid			3	(4,0)
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>2</b>	<b>(2,7)</b>		
Ciprofloxacin			2	(2,7)
<b>Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(2,7)</b>		
Gentamycin			2	(2,7)
<b>Linkosamider</b>	<b>4</b>	<b>(5,3)</b>		
Klindamycin			4	(5,3)
<b>Andre</b>	<b>2</b>	<b>(2,7)</b>		
Piperacillin + Tazobactam			1	(1,3)
Fusidinsyre			1	(1,3)
<b>Totalt</b>	<b>75</b>	<b>(100,0)</b>	<b>75</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 16: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode I (n=94).**

<b>Kombinasjonsterapi</b>		<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>			
	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>28</b>	<b>(29,8)</b>
Benzylpenicillin	& Gentamycin	20	
Benzylpenicillin	& Tobramycin	8	
<b>Cefalosporiner</b>			
	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>23</b>	<b>(24,5)</b>
Cefuroksim	& Metronidazol	15	
Cefotaksim	& Metronidazol	7	
Ceftriaxon	& Metronidazol	1	
<b>Aminoglykosider</b>			
	<b>&amp; Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>17</b>	<b>(18,1)</b>
Gentamycin	& Ampicillin	17	
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>			
	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>4</b>	<b>(4,3)</b>
Benzylpenicillin	& Klindamycin	4	
<b>Cefalosporiner</b>			
	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>3</b>	<b>(3,2)</b>
Cefotaksim	& Gentamycin	1	
Ceftriaxon	& Gentamycin	1	
Cefuroksim	& Gentamycin	1	
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>			
	<b>&amp; Sulfonamider og trimetoprim</b>	<b>2</b>	<b>(2,1)</b>
Ampicillin	& TMS	2	
<b>Imidazolderivater</b>			
	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(2,1)</b>
Metronidazol	& Gentamycin	2	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>15</b>	<b>(15,9)</b>
Ampicillin	& Metronidazol	1	
Benzylpenicillin	& Kloramfenikol	1	
Benzylpenicillin	& Cefotaksim	1	
Dikloksacillin	& Klindamycin	1	
Dikloksacillin	& Benzylpenicillin	1	
Kloksacillin	& Gentamycin	1	
Piperacillin + Tazobactam	& Cefotaksim	1	
Cefuroksim	& Ciprofloxacin	1	
Cefotaksim	& Kloksacillin	1	
Cefotaksim	& Ampicillin	1	
Ceftriaxon	& Cefuroksim	1	
Erytromycin	& Gentamycin	1	
Ciprofloxacin	& Metronidazol	1	
<b>Totalt</b>		<b>94</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 17: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode I (n = 13 ).**

			Ant. episoder (%)	Ant. episoder (%)
<b>Kombinasjonsterapi</b>				
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>2 (15,4)</b>	
Benzylpenicillin	& Gentamycin	& Metronidazol		2 (15,4)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Ampicillin	& Cefotaksim	& Gentamycin		1 (7,7)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Ampicillin	& Gentamycin	& Metronidazol		1 (7,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1 (7,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Karbapenemer</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Meropenem	& Gentamycin		1 (7,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Tobramycin	& Metronidazol		1 (7,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Karbapenemer</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Ceftriaxon	& Meropenem		1 (7,7)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Cefotaksim	& Erytromycin	& Ciprofloxacin		1 (7,7)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>Steroidantibakterielle midler</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Cefotaksim	& Fusidinsyre	& Metronidazol		1 (7,7)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Ceftazidim	& Tobramycin	& Metronidazol		1 (7,7)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Dikloksacillin	& Erytromycin	& Gentamycin		1 (7,7)
<b>Sulfonamider og Trimetoprim</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (7,7)</b>	
Sulfametoksazol + Trimetoprim	& Klindamycin	& Tobramycin		1 (7,7)
<b>Totalt</b>			<b>13 (100,0)</b>	<b>13 (100,0)</b>

**Vedlegg 18: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode II mot gram negative bakterier (n= 27).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder	(%)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>7</b>	<b>(25,9)</b>
Ampicillin	& Gentamycin	5	
Ampicillin	& Tobramycin	2	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>4</b>	<b>(14,8)</b>
Cefotaksim	& Tobramycin	2	
Cefotaksim	& Gentamycin	1	
Ceftazidim	& Gentamycin	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>4</b>	<b>(14,8)</b>
Cefuroksim	& Metronidazol	3	
Cefotaksim	& Metronidazol	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>3</b>	<b>(11,1)</b>
Cefotaksim	& Ampicillin	2	
Cefotaksim	& Pivmecillinam	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>
Cefotaksim	& Ciprofloxacin	1	
Ceftriaxon	& Ciprofloxacin	1	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>7</b>	<b>(25,9)</b>
<b>Totalt</b>		<b>27</b>	<b>(100)</b>

**Vedlegg 19: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode II ved gram negative bakterier (n = 6 ).**

Kombinasjonsterapi				Antall episoder (%)	Antall episoder (%)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>		<b>1 (16,7)</b>	
Ampicillin	& Gentamycin	& Metronidazol			1 (16,7)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>		<b>1 (16,7)</b>	
Ampicillin	& Cefotaksim	& Gentamycin			1 (16,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>		<b>1 (16,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Klindamycin	& Gentamycin			1 (16,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>		<b>1 (16,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Tobramycin	& Metronidazol			1 (16,7)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>		<b>1 (16,7)</b>	
Benzylpenicillin	& Gentamycin	& Metronidazol			1 (16,7)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>		<b>1 (16,7)</b>	
Cefuroksim	& Cefotaksim	& Gentamycin			1 (16,7)
<b>Totalt</b>				<b>6 (100,0)</b>	<b>6 (100,0)</b>

**Vedlegg 20: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode III mot gram negative bakterier (n= 25).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder	(%)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>12</b>	<b>(48,0)</b>
Cefotaksim	& Gentamycin	5	
Cefotaksim	& Tobramycin	3	
Ceftazidim	& Gentamycin	2	
Ceftazidim	& Tobramycin	1	
Ceftriaxon	& Gentamycin	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>5</b>	<b>(20,0)</b>
Cefotaksim	& Metronidazol	2	
Cefuroksim	& Metronidazol	2	
Ceftriaxon	& Metronidazol	1	
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(8,0)</b>
Ampicillin	& Gentamycin	2	
<b>Sulfonamider og Trimetoprim</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(8,0)</b>
TMS	& Gentamycin	2	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>4</b>	<b>(16,0)</b>
Kloksacillin	& Gentamycin	1	
Meropenem	& Gentamycin	1	
Meropenem	& Ciprofloxacin	1	
Klindamycin	& Ciprofloxacin	1	
<b>Totalt</b>		<b>25</b>	<b>(100)</b>

**Vedlegg 21: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode III ved gram negative bakterier (n = 5)**

Kombinasjonsterapi			Antall episoder (%)	Antall episoder (%)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (20,0)</b>	
Ampicillin	& Gentamycin	& Metronidazol		1 (20,0)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (20,0)</b>	
Benzylpenicillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1 (20,0)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (20,0)</b>	
Benzylpenicillin	& Cefotaksim	& Metronidazol		1 (20,0)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>Steroidantibakterielle midler</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (20,0)</b>	
Cefotaksim	& Fusidinsyre	& Metronidazol		1 (20,0)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (20,0)</b>	
Cefuroksim	& Ciprofloxacin	& Metronidazol		1 (20,0)
<b>Totalt</b>			<b>5 (100,0)</b>	<b>5 (100,0)</b>

**Vedlegg 22: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode IV mot gram negative bakterier (n= 17).**

Kombinasjonsterapi		Antall episoder	(%)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>6</b>	<b>(35,3)</b>
Cefotaksim	& Gentamycin	3	
Cefotaksim	& Tobramycin	2	
Ceftazidim	& Gentamycin	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>2</b>	<b>(11,8)</b>
Cefuroksim	& Metronidazol	1	
Cefotaksim	& Metronidazol	1	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>9</b>	<b>(52,9)</b>
Doksycyclin	& Rifampicin	1	
Ampicillin	& Dikloksacillin	1	
Pivampicillin	& TMS	1	
Dikloksacillin	& Rifampicin	1	
Kloksacillin	& Gentamycin	1	
Piperacillin + Tazobactam	& Metronidazol	1	
Ceftazidim	& Ciprofloxacin	1	
Meropenem	& Ciprofloxacin	1	
Ciprofloxacin	& Rifampicin	1	
<b>Totalt</b>		<b>17</b>	<b>(100)</b>

**Vedlegg 23: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode IV ved gram negative bakterier (n = 3 ).**

Kombinasjonsterapi			Antall episoder (%)	Antall episoder (%)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (33,3)</b>	
Benzylpenicillin	& Cefotaksim	& Metronidazol		1 (33,3)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Steroidantibakterielle midler</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (33,3)</b>	
Cefotaksim	& Fusidinsyre	& Metronidazol		1 (33,3)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (33,3)</b>	
Cefuroksim	& Ciprofloxacin	& Metronidazol		1 (33,3)
<b>Totalt</b>			<b>3 (100,0)</b>	<b>3 (100,0)</b>

**Vedlegg 24: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode II mot gram positive bakterier (n= 44).**

<b>Kombinasjonsterapi</b>		<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>7</b>	<b>(15,9)</b>
Cefuroksim	& Metronidazol	4	
Cefotaksim	& Metronidazol	3	
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>7</b>	<b>(15,9)</b>
Dikloksacillin	& Gentamycin	4	
Kloksacillin	& Gentamycin	3	
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>6</b>	<b>(13,6)</b>
Benzylpenicillin	& Gentamycin	5	
Benzylpenicillin	& Tobramycin	1	
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>5</b>	<b>(11,4)</b>
Ampicillin	& Gentamycin	5	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>4</b>	<b>(9,1)</b>
Cefuroksim	& Klindamycin	2	
Cefotaksim	& Klindamycin	2	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>3</b>	<b>(6,8)</b>
Cefuroksim	& Dikloksacillin	2	
Cefotaksim	& Dikloksacillin	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(4,5)</b>
Cefuroksim	& Gentamycin	1	
Cefotaksim	& Gentamycin	1	
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Karbapenemer</b>	<b>2</b>	<b>(4,5)</b>
Cefotaksim	& Meropenem	2	
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Sulfonamider og trimetoprim</b>	<b>2</b>	<b>(4,5)</b>
Ampicillin	& TMS	2	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>6</b>	<b>(13,6)</b>
Piperacillin+ Tazobactam	& Metronidazol	1	
Klindamycin	& Gentamycin	1	
Cefotaksim	& Vankomycin	1	
Dikloksacillin	& Vankomycin	1	
Rifampicin	& Ciprofloxacin	1	
Rifampicin	& Klindamycin	1	
<b>Totalt</b>		<b>44</b>	<b>(100)</b>

**Vedlegg 25: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode II ved gram positive bakterier (n = 11 ).**

			Antall episoder (%)	Antall episoder (%)
<b>Kombinasjonsterapi</b>				
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>Sulfonamider og Trimetoprim</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1(9,1)</b>	
Ampicillin	Sulfametoksazol + Trimetoprim	& Gentamycin		1(9,1)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1(9,1)</b>	
Ampicillin	& Cefotaksim	& Metronidazol		1(9,1)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1(9,1)</b>	
Benzylpenicillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1(9,1)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1(9,1)</b>	
Benzylpenicillin	& Dikloksacillin	& Gentamycin		1(9,1)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>1(9,1)</b>	
Cefotaksim	& Erytromycin	& Ciprofloxacin		1(9,1)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>Steroidantibakterielle midler</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1(9,1)</b>	
Cefotaksim	& Fusidinsyre	& Metronidazol		1(9,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1(9,1)</b>	
Dikloksacillin	& Erytromycin	& Gentamycin		1(9,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>Glykopeptidantibakterielle midler</b>	<b>1(9,1)</b>	
Dikloksacillin	& Cefotaksim	& Vankomycin		1(9,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1(9,1)</b>	
Dikloksacillin	& Erytromycin	& Gentamycin		1(9,1)
<b>Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1(9,1)</b>	
Erytromycin	& Gentamycin	& Metronidazol		1(9,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1(9,1)</b>	
Kloksacillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1(9,1)
<b>Totalt</b>			<b>11 (100,0)</b>	<b>11 (100,0)</b>



**Vedlegg 26: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode III mot gram positive bakterier (n= 62).**

<b>Kombinasjonsterapi</b>		<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>13</b>	<b>(21,0)</b>
Kloksacillin	& Gentamycin	7	
Dikloksacillin	& Gentamycin	6	
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>9</b>	<b>(14,5)</b>
Ampicillin	& Gentamycin	7	
Ampicillin	& Tobramycin	2	
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>5</b>	<b>(8,1)</b>
Fenoksymetylpenicillin	& Gentamycin	3	
Benzylpenicillin	& Gentamycin	2	
<b>Linkosamider</b>	<b>&amp; Andre antibakterielle midler*</b>	<b>4</b>	<b>(6,5)</b>
Klindamycin	& Linezolid	2	
Klindamycin	& Metenamin	1	
Klindamycin	& Rifampicin	1	
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>4</b>	<b>(6,5)</b>
Fenoksymetylpenicillin	& Klindamycin	3	
Benzylpenicillin	& Klindamycin	1	
<b>Cefalosporin</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Cefotaksim	& Gentamycin	3	
<b>Cefalosporin</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Cefotaksim	& Metronidazol	2	
Cefuroksim	& Metronidazol	1	
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Fenoksymetylpenicillin	& Kloksacillin	2	
<b>Karbapenemer</b>	<b>Sulfonamider og Trimetoprim</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Meropenem	& TMS	2	
<b>Steroidantibakterielle midler</b>	<b>&amp; Andre antibakterielle midler*</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Fusidinsyre	& Linezolid	2	
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Ciprofloxacin	& Benzylpenicillin	2	
<b>Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Klindamycin	& Gentamycin	2	
<b>Cefalosporin</b>	<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Cefotaksim	& Ampicillin	2	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>9</b>	<b>(14,5)</b>
Ampicillin	& Vankomycin	1	
Ampicillin	& Metronidazol	1	

Kloksacillin	& Klindamycin	1
Cefuroksim	& Erytromycin	1
Cefuroksim	& Dikloksacillin	1
Meropenem	& Gentamycin	1
Erytromycin	& Gentamycin	1
Ciprofloxacin	& Klindamycin	1
Vankomycin	& Gentamycin	1
<b>Totalt</b>		<b>62 (100)</b>

\*Andre antibakterielle midler = Metenamin, Linezolid og Rifampicin

**Vedlegg 27: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode III ved gram positive bakterier (n = 9 ).**

Kombinasjonsterapi			Antall episoder (%)	Antall episoder (%)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Ampicillin	& Piperacillin + Tazobactam	& Ciprofloxacin		1 (11,1)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Benzylpenicillin	& Cefotaksim	& Klindamycin		1 (11,1)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Benzylpenicillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1 (11,1)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Cefotaksim	& Erytromycin	& Ciprofloxacin		1 (11,1)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Steroidantibakterielle midler</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Cefotaksim	& Fusidinsyre	& Metronidazol		1 (11,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Dikloksacillin	& Erytromycin	& Gentamycin		1 (11,1)
<b>Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Erytromycin	& Gentamycin	& Metronidazol		1 (11,1)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Kloksacillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1 (11,1)
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (11,1)</b>	
Pivampicillin	& Tobramycin	& Metronidazol		1 (11,1)
<b>Totalt</b>			<b>9 (100,0)</b>	<b>9,0 (100,0)</b>

**Vedlegg 28: Kombinasjonsterapi av to antibiotika benyttet i registreringsperiode IV ved gram positive bakterier (n= 29).**

<b>Kombinasjonsterapi</b>		<b>Antall episoder</b>	<b>(%)</b>
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>4</b>	<b>(13,8)</b>
Benzylpenicillin	& Gentamycin	4	
<b>Linkosamider</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>3</b>	<b>(10,3)</b>
Klindamycin	& Ciprofloxacin	3	
<b>Penicilliner med utvidet spekter</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(6,9)</b>
Ampicillin	& Gentamycin	2	
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>2</b>	<b>(6,9)</b>
Dikloksacillin	& Gentamycin	2	
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>Kombinasjoner av penicilliner</b>	<b>2</b>	<b>(6,9)</b>
Kloksacillin	& Piperacillin + Tazobactam		
<b>Linkosamider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>2</b>	<b>(6,9)</b>
Klindamycin	& Metronidazol	2	
<b>Aminoglykosider</b>	<b>Glykopeptidantibakterielle midler</b>	<b>2</b>	<b>(6,9)</b>
Aminoglykosider	& Vankomycin	2	
<b>Fluorokinoloner</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>2</b>	<b>(6,9)</b>
Ofloxacin	& Metronidazol	2	
<b>Andre kombinasjoner</b>		<b>10</b>	<b>(34,5)</b>
Pivampicillin	& Erytromycin	1	
Amoksisicillin	& Ciprofloxacin	1	
Fenoksymetylpenicillin	& Ceftriaxon	1	
Fenoksymetylpenicillin	& Klindamycin	1	
Dikloksacillin	& Cefuroksim	1	
Cefuroksim	& Klindamycin	1	
Cefotaksim	& Metronidazol	1	
Meropenem	& Vankomycin	1	
Klindamycin	& Rifampicin	1	
Ciprofloxacin	& Linezolid	1	
<b>Totalt</b>		<b>29</b>	<b>(100,0)</b>

**Vedlegg 29: Kombinasjonsterapi med tre antibiotika benyttet i registreringsperiode IV ved gram positive bakterier (n= 7 ).**

			<b>Antall episoder (%)</b>	<b>Antall episoder (%)</b>
<b>Kombinasjonsterapi</b>				
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Benzylopenicillin	& Cefotaksim	& Klindamycin		1 (14,3)
<b>Betalaktamaseømfindtlige penicilliner</b>	<b>&amp; Linkosamider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Benzylopenicillin	& Klindamycin	& Gentamycin		1 (14,3)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>&amp; Imidazolderivater</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Cefotaksim	& Gentamycin	& Metronidazol		1 (14,3)
<b>Cefalosporiner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Fluorokinoloner</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Cefotaksim	& Erytromycin	& Ciprofloxacin		1 (14,3)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Makrolider</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Dikloksacillin	& Erytromycin	& Gentamycin		1 (14,3)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>Kombinasjoner av &amp; penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Dikloksacillin	& Piperacillin + Tazobactam	& Gentamycin		1 (14,3)
<b>Betalaktamaseresistente penicilliner</b>	<b>&amp; Aminoglykosider</b>	<b>Andre antibakterielle midler</b>	<b>1 (14,3)</b>	
Dikloksacillin	& Gentamycin	& Rifampicin		1 (14,3)
<b>Totalt</b>			<b>7 (100,0)</b>	<b>7 (100,0)</b>